

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 - La Efectividad de Caminar para la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en las Mujeres: Revisión de la Literatura Actual

Albright C y Thompson D

Center for Physical Activity and Health, University of Tennessee, Knoxville, EE.UU.

[The Effectiveness of Walking in Preventing Cardiovascular Disease in Women: A Review of the Current Literature]

Journal of Women's Health 15(3):271-280, Abr 2006

Caminar puede potencialmente reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular al actuar sobre los principales factores de riesgo como el sobrepeso, hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes.

Las principales causas de muerte por enfermedad cardiovascular (ECV) comprenden hipertensión arterial (HTA), ictus, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad coronaria (EC). La ECV puede afectar tanto a hombres como a mujeres. Muchas mujeres no son conscientes del peligro de la ECV sobre su salud y no prestan atención a los signos y síntomas asociados con este trastorno. Más aun, no suelen incorporar el ejercicio o una dieta saludable en su estilo de vida para prevenir la ECV o sus factores de riesgo.

Las actuales recomendaciones de actividad física para adultos realizadas por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y por el *American College of Sports Medicine* (ACSM) son acumular al menos 30 minutos de actividad de moderada intensidad durante la mayoría de los días de la semana (preferentemente todos los días). La caminata es una forma de actividad física de moderada intensidad (3 a 6 equivalentes metabólicos [MET]). Esto equivale a caminar entre 4 y 7.25 km/hora. Este intervalo comprende la velocidad de marcha normal en la mayoría de los adultos sanos, a un promedio de 5.6 km/hora.

Riesgo cardiovascular

Varios estudios demostraron que caminar confiere un efecto protector contra eventos cardiovasculares y contra la aparición de ECV en mujeres a partir de la mediana edad. Se observó que tanto el tiempo empleado para caminar como el ritmo se asociaban inversamente con el riesgo de ECV. Los riesgos relativos (RR) multivariados para quienes caminaban de 10 minutos a 1 hora; de 1 a 1.5 h y más de 2 h fueron 0.86, 0.49 y 0.48, respectivamente, en comparación con las mujeres que no caminaban con regularidad. Los RR multivariados para las que caminaban a una velocidad < 3.2 km/h; 3.2 a 4.7 km/h y > 4.8 km/h fueron 0.56, 0.71 y 0.52, respectivamente, en comparación con las mujeres que no caminaban regularmente. Si bien tanto el tiempo como la velocidad de caminata se asociaron en forma significativa con el riesgo de ECV, cuando ambas variables se incluyeron en un modelo multivariado, el tiempo de caminata resultó el predictor más importante de riesgo de ECV. Esto indica que aun sin realizar actividad física vigorosa, caminar puede reducir el riesgo de ECV en las mujeres.

El *Women's Health Initiative Observational Study* evaluó los efectos de caminar en comparación con el ejercicio vigoroso (trote, aeróbicos, natación y tenis) en la aparición de ECV en mujeres posmenopáusicas. Como resultado, el riesgo de eventos cardiovasculares disminuyó con el incremento del gasto energético tanto con la caminata como con el ejercicio vigoroso en mujeres afroamericanas y de raza blanca de edades comprendidas entre 50 y 79 años independientemente del índice de masa corporal (IMC).

El *Nurses' Health Study* mostró los efectos beneficiosos tanto del volumen como de la intensidad de la caminata sobre la salud y mortalidad de las mujeres. Mayores volúmenes de caminata se asociaron con reducciones significativas en los eventos coronarios en las mujeres. El ritmo de caminata fue un predictor independiente de riesgo de eventos coronarios; las mujeres que caminaron a más de 3.2 km/h presentaron un RR multivariado de 0.75 en comparación con aquellas que caminaron a menos de 3.2 km/h. El *Nurses' Health Study* también demostró una relación significativa entre caminar y el riesgo de ictus en mujeres. Las mujeres que caminaron más de 0.6 horas MET/semana presentaron un RR multivariado de ictus de 0.76 en comparación con aquellas que caminaron hasta 0.5 horas MET/semana. Las mujeres que caminaron a 3.2 km/h o más presentaron un RR de 0.81 de ictus, frente a las que caminaron a menos de 3.2 km/h.

Estos estudios observacionales señalan que caminar reduce el riesgo de ECV y muerte por ECV en mujeres a partir de la mediana edad, de diferentes razas, IMC y comorbilidades como diabetes (DBT).

Factores de riesgo de ECV

Los principales factores de riesgo de ECV que pueden modificarse mediante la actividad física incluyen el sobrepeso, la hipertensión, la hipercolesterolemia y la DBT. La presencia de varios de estos factores incrementa el riesgo de ECV. Caminar puede potencialmente reducir el riesgo de ECV en las mujeres al actuar sobre estos factores de riesgo.

Dislipemia

Hardman y Hudson observaron cambios beneficiosos en el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) luego de sólo 12 semanas de caminata enérgica en mujeres de mediana edad previamente sedentarias. Cuatro estudios adicionales sobre caminata mostraron cambios beneficiosos no sólo en el HDLc sino también en otros parámetros lipídicos.

Un estudio comparativo entre mujeres con DBT tipo 2 y mujeres con glucemia normal mostró una mayor reducción del LDLc en mujeres diabéticas y reducción del colesterol total en ambos grupos.

No obstante, otros estudios no mostraron efectos de la caminata sobre el perfil lipídico. Esta discrepancia en los resultados podría deberse a factores dietarios, a valores de lípidos de base o a diferencias en la duración o intensidad del ejercicio.

Presión arterial

Un metaanálisis mostró que una reducción de 20 mm Hg de la presión sistólica (PS) o 10 mm Hg de la presión diastólica (PD) se asocia con reducción del riesgo de ECV del 50% en personas entre 40 y 69 años. El ejercicio aeróbico es útil para reducir la presión arterial (PA). En mujeres con PA limitrofe con HTA estadio 1, caminar reduce en forma significativa la PA tan pronto como a las 4 semanas.

En un estudio en mujeres posmenopáusicas con HTA (hasta 159-99 mm Hg) que caminaron 30 min/d por 3-4 días/semana a 50% de la FCR durante 2 semanas y 45 min/d por 4-5 días/semana a 60%-70% FCR por 10 semanas se observaron reducciones de la PS (-10 mm Hg) y la PD (-7 mm Hg). En otro estudio con caminata a 70%-80% de FC_{máx}, tanto intervalos cortos (3x10 min) como largos (1x30 min) de actividad redujeron la PD en forma similar luego de 6 semanas.

Obesidad

La obesidad es considerada un factor de riesgo independiente para ECV. Thompson y col. observaron que las mujeres de entre 40 y 66 años que acumulaban mayor cantidad de pasos camina-

dos por día presentaban una composición corporal más saludable. Las mujeres que caminaban > 10 000 pasos/día se encontraban dentro de su IMC recomendado, con un valor promedio de 23.6 kg/m². En contraste, las mujeres que caminaban < 6 000 pasos/d presentaban un IMC promedio de 29.3 kg/m².

Los resultados de los estudios indican que las mujeres que acumulan mayor cantidad de pasos por día tienen menor probabilidad de ser obesas que las mujeres más sedentarias.

Los estudios de intervención han demostrado que caminar como única actividad permite reducir el peso y modificar la composición corporal tanto en mujeres con sobrepeso como con peso normal.

La combinación de la caminata con modificaciones dietarias permite el mantenimiento de la pérdida de peso en mujeres con sobrepeso previamente inactivas.

Caminar es efectivo para reducir el peso y la grasa corporales. Además, la adhesión a largo plazo a esta actividad puede evitar la recuperación del peso y los cambios desfavorables en la composición corporal.

Diabetes tipo 2

Las formas más frecuentes de ECV asociadas con DBT son la EC y el ictus. Las mujeres con DBT tienen 3 veces mayor riesgo de ECV que aquellas sin DBT. Los datos del *Nurses' Health Study* mostraron una asociación inversa entre la cantidad y la calidad de la caminata y la aparición de DBT tipo 2. Además, se observó reducción del riesgo con caminata a paso más rápido en comparación con el más lento.

Caminar puede tener efecto terapéutico (incremento de la sensibilidad a la insulina) en los pacientes con DBT establecida. El entrenamiento puede mejorar la tolerancia a la glucosa.

En un estudio comparativo entre mujeres con DBT tipo 2 y mujeres con normoglicemia, las mujeres con DBT tipo 2 presentaron mayor reducción de los niveles de hemoglobina glicosilada, glucemia en ayunas e insulinemia en ayunas luego de 12 semanas con la realización de caminatas.

Las mujeres que caminan más y a un paso más rápido tienen menor riesgo de presentar DBT.

Conclusiones

Los estudios epidemiológicos muestran que las mujeres que caminan con regularidad tienen menor probabilidad de presentar ECV. Los estudios de intervención muestran que caminar permite modificar los factores de riesgo asociados con la ECV como obesidad, PA, hipercolesterolemia y DBT.

Los autores señalan que las investigaciones futuras deberían determinar si existe una óptima frecuencia, intensidad y duración de la caminata para proteger a las mujeres de la ECV.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/dat050/06830022.htm

2 - Opciones de Terapia Endocrina Adyuvante en el Cáncer de Mama Hormonodependiente

Strasser-Weippl K y Goss P

MGH Cancer Center, Hematology-Oncology, Boston, EE.UU.

[*Adjuvant Endocrine Therapy Options in Hormone-Dependent Breast Cancer*]

European Journal of Cancer Supplements 3(3):247-254, Oct 2005

Resumen de las opciones para la terapia endocrina adyuvante en pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama.

Aproximadamente el 75% de los casos de cáncer de mama invasor son hormonodependientes, es decir que las células tumorales expresan receptores de estrógenos (RE), de progesterona

(RP) o ambos. Estos tumores difieren de los que no responden al estímulo hormonal en cuanto al riesgo de recidiva, el sitio y el tiempo hasta la recidiva y la velocidad de crecimiento. Por otro lado, la expresión de receptores hormonales es un factor pronóstico de importancia, de respuesta al tratamiento endocrino en el cáncer de mama avanzado y de eficacia a largo plazo.

En este artículo se resume la situación actual de la terapia endocrina adyuvante (TEA) tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas, sobre la base de la información actualizada, aportada por estudios clínicos.

Pacientes premenopáusicas

La aplicación de la terapia endocrina adyuvante en las mujeres premenopáusicas es compleja debido a que el uso de la quimioterapia adyuvante, que produce disfunción ovárica en una gran proporción de pacientes, constituye un factor de confusión en el análisis de sus efectos.

Por otro lado, se desconoce el tipo y la duración óptima de la TEA para las mujeres tratadas con supresión de la función ovárica (SFO), especialmente cuando se la combina con otras intervenciones endocrinas como los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), los reguladores selectivos de la disminución de los receptores de estrógenos (SERD) o los inhibidores de la aromatasa (IA).

En 1996 se estableció, mediante el metaanálisis del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG), que la supresión de la función ovárica producía una mejoría significativa en la supervivencia libre de recidivas y global, en las mujeres menores de 50 años.

Existen tres métodos para suprimir la función ovárica. El primero de ellos, la ooforectomía quirúrgica, presenta la ventaja de que también disminuye el riesgo de cáncer de ovario en las mujeres predispuestas. Sin embargo, se asocia con una cierta, aunque escasa, morbilidad y mortalidad perioperatorias.

La SFO inducida por radiación es un método seguro, pero puede ser insuficiente y la supresión ovárica puede retrasarse en algunas mujeres. Tanto la SFO quirúrgica como la inducida por radiación son irreversibles.

Por el contrario, la supresión de la producción hormonal del ovario mediante agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es segura y reversible y las tasas de respuesta son similares a las de la ooforectomía.

Por su capacidad de suprimir la función ovárica en algunas mujeres, la quimioterapia también puede ser considerada como una forma de ablación ovárica. Sin embargo, la magnitud de su efecto endocrino es desconocida.

La eficacia del tamoxifeno, un SERM, en las pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama fue establecida en un metaanálisis que incluyó 37 000 mujeres. Se demostró que el tratamiento adyuvante con tamoxifeno por 5 años disminuía las recidivas en un 47% y la mortalidad en un 26%, especialmente en las mujeres con tumores RE positivos. El beneficio relativo del tamoxifeno era independiente del compromiso de los ganglios axilares, de la edad, de la dosis, del estado menopáusico o del uso de quimioterapia. En particular, la administración de tamoxifeno luego de la quimioterapia en mujeres premenopáusicas con enfermedad hormonosenible produjo una disminución del riesgo de recidiva del 40% y del riesgo de mortalidad del 39%. En consecuencia, esta droga es recomendada para este grupo de pacientes. No se ha probado la utilización de otros SERM en el marco de la adyuvancia en pacientes premenopáusicas.

Varios estudios de adyuvancia compararon el empleo de la SFO más tamoxifeno con la quimioterapia. En las mujeres premenopáusicas con enfermedad RE positiva, la combinación es segura y al menos tan efectiva como la quimioterapia.

Los IA produjeron un cambio importante en el tratamiento de las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama; sin embargo, no resultan efectivos en las mujeres premenopáusicas y pueden producir hiperestimulación ovárica. La efectividad de los IA en combinación con los análogos de la GnRH en las mujeres premenopáusicas fue probada por un estudio que utilizó goserelín más anastrozol seguidos de goserelín más tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama avanzado. El empleo de IA en combina-

ción con la SFO, con quimioterapia o sin ella o tamoxifeno será investigado en los estudios *Suppression of Ovarian Function* (SOFT), *Tamoxifen and Exemestane Trial* (TEXT) y PERCHE. El estudio SOFT evalúa la necesidad de iniciar la SFO en las pacientes que se mantienen premenopáusicas luego de haber completado la quimioterapia adyuvante, y si la SFO más exemestano es superior a la SFO más tamoxifeno. En el estudio TEXT se determinará si el tamoxifeno o el exemestano son más efectivos cuando se combinan con SFO antes del inicio de la quimioterapia en pacientes premenopáusicas. Por último, el estudio PERCHE analizará la necesidad de utilizar quimioterapia en pacientes premenopáusicas con enfermedad hormonosensible, tratadas con SFO más tamoxifeno o exemestano.

Si bien son claros los efectos de la quimioterapia, del tamoxifeno y de la SFO en las pacientes premenopáusicas, se conoce escasamente su efectividad cuando se utilizan combinados.

En cuanto a la duración de la terapia endocrina, en la actualidad se recomienda el empleo de tamoxifeno por 5 años. Esto se debe a que 5 años de tratamiento con tamoxifeno fueron mejores que 2 y a que el beneficio persistió a través de los 10 años de seguimiento. Ningún estudio logró demostrar un beneficio con la prolongación del tratamiento con tamoxifeno más allá de los 5 años.

La duración óptima de la SFO aún no ha sido establecida. Si bien algunos estudios utilizaron este tratamiento por 2 a 5 años, la decisión acerca de la duración en cada caso individual debería tomarse de acuerdo con la tolerabilidad y otros factores como la planificación familiar en las mujeres más jóvenes.

El interrogante acerca de la utilidad de combinar los tratamientos endocrinos con anticuerpos contra la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano o los inhibidores de moléculas pequeñas aún debe ser investigado. Los estudios que incluyan estos nuevos agentes deberían evaluar su efectividad en pacientes con enfermedad sensible, escasamente sensible o resistente a las hormonas. También debe considerarse el tipo de tratamiento endocrino. Por ejemplo, la efectividad del tamoxifeno puede ser afectada por la sobreexpresión del HER-2. Sin embargo, cuando el tamoxifeno se combina con la SFO, el efecto beneficioso parece ser de mayor magnitud en las mujeres con tumores que sobreexpresan el Her-2. Dos estudios que emplearon trastuzumab, un anticuerpo contra el Her-2, en adyuvancia fueron interrumpidos tempranamente debido a que esta terapia mejoró significativamente la supervivencia libre de recidivas (HR 0.48, $p < 5 \times 10^{-12}$) y la supervivencia global (HR 0.67, $p = 0.015$). Este efecto fue independiente del estado menopáusico y de la expresión del receptor hormonal.

Pacientes posmenopáusicas

Las recomendaciones de los *National Institutes of Health* (NIH) y del panel de St. Gallen de utilizar tamoxifeno en el tratamiento adyuvante de las pacientes con cáncer de mama RE positivo también se aplican a las mujeres posmenopáusicas.

Los IA también cumplen un papel importante en el tratamiento de estas pacientes. A diferencia de los SERM, éstos actúan mediante el bloqueo del complejo enzimático responsable del último paso en la síntesis de estrógenos, la aromataza, por lo que evitan la producción del sustrato del RE. En las mujeres posmenopáusicas todos los IA de tercera generación suprimen adecuadamente los niveles de estrógenos circulantes en aproximadamente el 98% de los casos. Los resultados de 4 estudios de adyuvancia con IA, que incluyeron más de 40 000 mujeres con cáncer de mama primario, demostraron que éstos pueden mejorar los resultados en las pacientes posmenopáusicas con tumores de mama hormonosensibles.

Varios estudios evalúan el empleo de IA en lugar de tamoxifeno en combinación o secuencial en los primeros 5 años del posoperatorio. El primero de ellos y el más amplio, el *Anastrozol, tamoxifen, and combined* (ATAC) ($n = 9\ 366$), demostró una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (HR 0.87, $p = 0.005$) y en el tiempo hasta la recidiva (HR 0.79, $p = 0.0005$) con anastrozol, en comparación con tamoxifeno, luego de una mediana de seguimiento de 68 meses.

Según el panel de St. Gallen de 2005, la terapia hormonal adyuvante en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama

con receptores hormonales positivos debe consistir en IA por 5 años o en una terapia secuencial de tamoxifeno (por 2 a 3 años o por 5 años), seguida de IA por 2 a 3 años o por 5 años.

También se publicó un estudio en el que se utilizó exemestano en los primeros 5 años posteriores al diagnóstico de cáncer de mama. En el estudio *Intergroup Exemestane Study* (IES), 4 742 mujeres que completaron 2 a 3 años de adyuvancia con tamoxifeno fueron asignadas a recibir tamoxifeno o exemestano hasta completar los 5 años. Luego de una mediana de seguimiento de 30.6 meses, la relación de riesgo de recidiva del cáncer de mama fue de 0.68 ($p < 0.001$) a favor del exemestano.

También se publicaron los resultados de un estudio (MA.17) que utiliza un IA luego de 5 años de tamoxifeno. Las razones para extender la terapia adyuvante a más de 5 años consisten en que aproximadamente la mitad de las recidivas del cáncer de mama en las mujeres con tumores RE positivos que reciben tamoxifeno por 5 años se producen entre los 5 y los 15 años posteriores a la cirugía; además, el riesgo de recidiva parece continuar indefinidamente. En el estudio MA.17, luego de haber completado 4.5 a 6 años de tamoxifeno, 5 187 mujeres fueron aleatorizadas a recibir 2.5 mg de letrozol diarios o placebo, por 5 años más. Luego de una mediana de seguimiento de 2.4 años, las mujeres que utilizaron letrozol tuvieron una supervivencia libre de enfermedad significativamente superior (93% vs. 87%, $p < 0.001$). Si bien hubo una tendencia hacia una mejoría de la supervivencia global a los 4 años en las mujeres que utilizaron letrozol (96% vs. 94%), ésta no fue estadísticamente significativa en el primer análisis.

Si bien en los tres estudios más extensos acerca de los IA, éstos fueron superiores al tamoxifeno, la administración secuencial de IA y tamoxifeno podría ser aún más efectiva. Algunos estudios evalúan la aplicación de este esquema con los tres inhibidores de la aromataza, seguidos de 2 o 3 años de tamoxifeno, con resultados promisorios.

Las investigaciones futuras deberán aclarar si la estrategia de 5 años o más de un IA como tratamiento inicial es más efectiva que el tratamiento secuencial con tamoxifeno seguido de un IA, por 5 años o más. En un modelo para calcular las recidivas se observó que la utilización de un IA como tratamiento adyuvante inicial es una mejor opción en comparación con el tratamiento secuencial con un inhibidor luego de 2 años o más de tamoxifeno. Sin embargo, otro modelo matemático desarrollado para predecir la mejor estrategia adyuvante concluyó lo opuesto. La terapia secuencial con tamoxifeno seguido de un IA luego de 2 años pareció ser superior para los tumores que expresaban RE y RP, mientras que el tratamiento con un IA produjo mejores resultados para los tumores RE positivos y RP negativos.

La combinación de tamoxifeno y un IA en mujeres posmenopáusicas fue evaluada en el estudio de adyuvancia ATAC. Sin embargo, el grupo de la combinación fue suspendido cuando ésta demostró ser equivalente al tamoxifeno solo o peor, y significativamente peor que el anastrozol. Según los autores, este hallazgo podría deberse a que el tamoxifeno se comporta más como un agonista estrogénico en un ambiente de depleción de estrógeno.

En consecuencia, la combinación de un SERM con menor actividad agonista como el toremifeno, o un agente que regule la disminución de los receptores de estrógeno como el fulvestrant, con un IA, puede facilitar el bloqueo estrogénico total. En la actualidad, existe un estudio que compara la combinación de toremifeno y un inhibidor esteroide no registrado, atamestano, con letrozol, en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico.


Conclusión

Según los autores, la terapia endocrina cumple un papel importante en el tratamiento adyuvante de los tumores hormonosensibles, en las pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas. En la actualidad, varios estudios evalúan si la inhibición de la aromataza en combinación con la SFO es superior al agregado de tamoxifeno.

El beneficio relativo de los IA como tratamiento inicial, en comparación con el tratamiento secuencial con tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas, aún no ha sido determinado. Esto será eva-

luado en parte en el estudio BIG 1-98, pero éste no es adecuado para responder este interrogante.

Los autores sostienen que la utilidad de los IA está establecida tanto para las pacientes premenopáusicas como posmenopáusicas con cáncer de mama en un estadio temprano.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06327008.htm

3 - Funcionamiento Objetivo y Subjetivo de los Miembros Superiores 6 Meses después del Diagnóstico de Cáncer de Mama

Hayes S, Battistutta D y Newman B

Queensland University of Technology, School of Public Health, Kelvingrove, Australia

[Objective and Subjective Upper Body Function Six Months Following Diagnosis of Breast Cancer]

Breast Cancer Research and Treatment 94(1):1-10, Nov 2005

Evaluación de la relación entre el funcionamiento de los miembros superiores y ciertas características personales y del tratamiento en pacientes tratadas por cáncer de mama unilateral.

Una de las complicaciones más graves de los tratamientos del cáncer de mama es la disminución del funcionamiento de los miembros superiores (FMS). Del 16% al 43% de las pacientes experimentan un deterioro en el funcionamiento del hombro, tumefacción, dolor o una disminución de la fuerza y de la flexibilidad hasta un año después de la cirugía. Para aproximadamente 5% a 30% de las mujeres con cáncer de mama, el linfedema constituye una de las complicaciones más graves. Este trastorno produce una sensación de pesadez en el brazo, entumecimiento, hormigueo, incomodidad, deformidad, mayor riesgo de infección, distrés psicológico e impotencia funcional.

El objetivo de este estudio consistió en describir las asociaciones entre el FMS y ciertas características personales y del tratamiento, 6 meses después de la terapia de cáncer de mama unilateral. También se evaluaron las relaciones entre las mediciones objetivas y subjetivas del FMS, con el objetivo de orientar acerca de futuros diseños de investigación en esta área.

Métodos

Del Registro de Cáncer de Queensland fue seleccionado para participar en el estudio un grupo de mujeres a las que se les diagnosticó cáncer de mama unilateral entre enero y diciembre de 2002, de hasta 75 años, con residencia dentro de un radio de 100 km de la ciudad de Brisbane (n = 510). Se obtuvo el consentimiento profesional para contactar a 417 mujeres (82%), de las cuales 294 aceptaron participar (71%). Este estudio forma parte de una investigación longitudinal diseñada para evaluar la recuperación física y psicosocial de las mujeres luego del tratamiento del cáncer de mama.

Las características personales y las del tratamiento fueron obtenidas mediante un cuestionario a los 6 meses de la cirugía por cáncer de mama.

La fuerza y la resistencia de los miembros superiores (FRMS) fueron medidas a través de un protocolo de ejercicios de incremento, en el que cada etapa duraba 1 minuto y aumentaba la velocidad del movimiento y el peso sostenido. Si bien el protocolo de movimiento estaba predeterminado (combinaba un ejercicio de «remo frontal» y de «flexión de hombros» tradicional), el alcance requerido fue individualizado para cada paciente. El éxito del cumplimiento de una etapa, definido por el mantenimiento de la forma, el alcance del movimiento y la velocidad adecuados

durante un minuto, fue el prerrequisito para avanzar al nivel siguiente. El peso (kg) sostenido durante la última etapa cumplida exitosamente fue registrado y este criterio fue aplicado a cada brazo.

La flexión del hombro fue medida en grados con el empleo de un goniómetro convencional. Se le solicitó a la participante mantener el brazo al costado, con la palma ubicada a nivel medial (hacia su pierna). Luego, el brazo a evaluar fue movido hacia arriba (en la dirección de la flexión) en un arco tan lejos como fuera posible, con la palma de la mano siempre orientada en sentido medial y el codo en posición recta. La prueba fue repetida 2 veces para cada lado. Si ambas mediciones diferían por más de 5°, se realizaba una tercera medición. Se registró el alcance máximo logrado con cada brazo.

La fuerza de prensión de la mano (FPM) fue evaluada mediante un dinamómetro manual. Se pidió a la participante que realizara una contracción máxima 3 veces de cada lado y que alternara entre los lados para permitir el descanso entre cada contracción. Se registró el máximo puntaje alcanzado (unidades) para cada mano.

La escala de funcionamiento/síntomas del cuestionario *Disability of Arm, Shoulder and Hand* (DASH) fue utilizada para la valoración subjetiva del FMS. En este cuestionario, las pacientes califican la dificultad en la realización de ciertas tareas diarias y recreativas, y permite obtener información acerca de la intensidad de los síntomas de los miembros superiores. Los puntajes finales se encuentran entre 0 y 100, donde 0 refleja la ausencia de discapacidad (buen funcionamiento) y 100 representa una discapacidad marcada (funcionamiento deficiente).

Además, se incluyó una escala de calidad de vida específica para las mujeres con cáncer de mama, la *Functional Assessment of Cancer Therapy, Breast* (FACT-B + 4). Los 4 últimos ítem de este cuestionario evalúan los síntomas del brazo, por lo que fueron incluidos como una medición subjetiva adicional del FMS.

Resultados

De las 214 mujeres que participaron en el componente de medición objetiva del estudio, una paciente no realizó la prueba de la FPM y 3 no efectuaron la prueba de la FRMS. Veintinueve de las 287 mujeres que participaron en el componente del cuestionario del estudio fueron excluidas de los análisis del DASH debido a la falta de información (n = 258).

A nivel bivariado, los puntajes de la FRMS y la flexibilidad fueron mayores en el lado no tratado, en comparación con los del lado tratado (p < 0.05). Esta relación no fue significativa para la FPM en el aspecto estadístico o clínico. Los puntajes del cuestionario DASH (FMS objetivo) se encontraron entre 0 y 72, aproximadamente el 50% de las pacientes comunicó puntajes de FMS de 11 o menores, lo que representa un buen funcionamiento del brazo.

Para determinar las relaciones bivariadas entre las variables de resultado se aplicaron las relaciones de Pearson entre todas las mediciones del FMS (puntajes de FRMS tratado y no tratado, flexibilidad y FPM y puntajes del DASH). Para todas estas mediciones objetivas del FMS, los puntajes del lado tratado se relacionaron positivamente con los del lado no tratado (r = 0.67, 0.63 y 0.53, para la FRMS, la flexibilidad y la FPM, respectivamente; p < 0.01), independientemente de la dominancia. En comparación con las mediciones del lado no tratado, los puntajes del FMS objetivos del lado tratado se asociaron más firmemente a los puntajes del cuestionario DASH. Todas las mediciones del FMS (objetivas y subjetivas) del lado tratado estuvieron significativamente relacionadas pero en forma moderada (r = 0.25-0.41); la asociación más firme se observó entre la FRMS y la FPM, y la más débil entre la flexibilidad y la FPM.

En cuanto a las relaciones bivariadas ajustadas entre las mediciones del FMS y las características personales y del tratamiento, la edad avanzada se asoció con un FMS objetivo disminuido pero con una mejoría subjetiva del FMS. La FRMS y la FPM fueron mayores para aquellas que recibieron el tratamiento en el lado dominante, pero esto no sucedió con la flexibilidad y los puntajes del DASH. Las responsabilidades de crianza se asociaron a una mejoría de la FPM y a un empeoramiento de los puntajes DASH; el nivel socioeconómico (NSE) más bajo (determinado por la ocupa-

ción, la educación, el ingreso o el seguro médico privado) se asoció con un FMS insuficiente en la mayoría de las medidas y se observó una relación entre un índice de masa corporal más alto y un deterioro mayor de la FRMS. Por lo general, la radioterapia o la hormonoterapia no se relacionaron con un empeoramiento del FMS, mientras que la quimioterapia se asoció con una mejoría en su medición objetiva, pero la medición subjetiva fue peor. La disección ganglionar más extensa y la presencia de linfedema demostraron un deterioro del FMS objetivo y subjetivo, sobre la base de criterios clínicos.

Para todas las mediciones objetivas del FMS se observó una relación significativa entre los puntajes del lado no tratado y los del lado tratado ($p < 0.001$). La edad avanzada se asoció clínicamente a una disminución objetiva pero a una mejoría subjetiva del FMS (FRMS), mientras que el tratamiento en el lado dominante se relacionó con una mejoría objetiva del FMS (FRMS y FPM; $p < 0.001$) pero con una disminución de la medición subjetiva de este parámetro. Las mayores responsabilidades de crianza se mantuvieron como una característica personal importante, positivamente asociada a la FPM, pero relacionada en forma negativa con el FMS en los modelos finales. El NSE determinado por el ingreso perdió importancia en el modelo multivariado para las mediciones objetivas del FMS, pero la relación (estadística y clínica) entre el NSE más bajo y el mayor deterioro del FMS objetivo y subjetivo se mantuvo. La disección ganglionar más extensa y la presencia de linfedema se asociaron a un mayor deterioro del FMS. Los resultados hallados con el empleo de los puntajes del DASH como una medida subjetiva del FMS fueron sustentados por los resultados de las preguntas de morbilidad de la escala FACT-B+4; sin embargo, con la excepción de la edad avanzada, la fuerza de las asociaciones no fue significativa en el aspecto clínico o estadístico.

La radioterapia se asoció con una disminución de la flexibilidad cuando el lado tratado era el no dominante. A la inversa, cuando el lado intervenido quirúrgicamente era el dominante, el tratamiento radiante adyuvante no afectó negativamente la flexibilidad. También se observó un indicio de interacción entre la dominancia del lado tratado y la extensión de la disección ganglionar para la FRMS y la FPM, lo que sugiere que cuando el tratamiento se efectúa en el lado no dominante, la mayor extensión de la disección ganglionar se asocia a un FMS insuficiente.

Debido a que los puntajes del lado no tratado demostraron las asociaciones más firmes con los puntajes objetivos del FMS (entre 40% y 51% de la varianza explicada), se volvió a aplicar el modelo final, con la exclusión de los puntajes del FMS no tratados. En este modelo, la edad avanzada tuvo una relación inversa más firme (en el aspecto estadístico y clínico) con todas las mediciones objetivas del FMS. El NSE más bajo, determinado por el ingreso anual, se relacionó con la disminución del FMS (todas mediciones objetivas). Por último, la fuerza de las asociaciones entre la extensión del vaciamiento ganglionar, la presencia de linfedema y el mayor número de responsabilidades de crianza, y el FMS, se mantuvieron significativas en el aspecto clínico o estadístico, pero disminuyeron cuando el puntaje del FMS del lado no tratado fue retirado del modelo multivariado final.

Discusión

En las mediciones objetivas realizadas en este estudio, el tratamiento del lado dominante se asoció a un mejor FMS, en comparación con el de las pacientes tratadas del lado no dominante. Por el contrario, el FMS subjetivo disminuyó en los casos que recibieron el tratamiento del lado dominante. Según las autoras, estos resultados sugieren que aunque las mujeres tratadas del lado dominante pueden tener más fuerza y resistencia de los miembros superiores y mayor fuerza de prensión manual, el tratamiento en el lado dominante provoca potencialmente una mayor interrupción en sus vidas y se percibe con más molestia. Esto podría exacerbarse por las recomendaciones que reciben las mujeres acerca de la utilización de su lado tratado luego del cáncer de mama; por ejemplo, la indicación de evitar la carga de objetos pesados con el lado tratado sería más difícil de cumplir para las pacientes tratadas del lado dominante.

La relación más importante en el aspecto clínico se observó con la radioterapia, que se asoció con disminución de la flexibilidad

pero sólo cuando el tratamiento era administrado en el lado no dominante. Según las autoras, es posible que las mujeres tratadas del lado dominante puedan utilizarlo en mayor medida en forma automática o accidental; alternatively, pueden mostrar una mayor predisposición a realizar los ejercicios de rehabilitación en forma regular, debido a su necesidad de un adecuado funcionamiento del brazo dominante.

Las expertas sostienen que la alta relación entre los puntajes objetivos de los lados tratado y no tratado manifiesta la importancia de diseñar programas de rehabilitación para las mujeres con cáncer de mama, que traten el FMS en su totalidad, en lugar de centrarse sólo en el del lado tratado.

Según las investigadoras, los resultados de este estudio también demuestran la importancia de considerar las mediciones objetivas y las subjetivas del FMS. Por ejemplo, se observó que la mayor disección de ganglios linfáticos y la presencia de linfedema se asociaban con la disminución de las mediciones subjetivas y objetivas específicas del FMS. Sin embargo, también se hallaron contradicciones entre las mediciones objetivas y subjetivas del FMS. Se observó una relación entre la edad avanzada y la disminución del funcionamiento objetivo y mejoría del funcionamiento subjetivo.

A diferencia de otros estudios, en esta investigación se halló que la radioterapia se asociaba a una muy escasa flexibilidad sólo cuando el tratamiento era aplicado en el lado no dominante, y que la quimioterapia no influyó negativamente sobre el FMS (objetivo y subjetivo).

Los resultados de este estudio destacan que las relaciones observadas entre las características de las pacientes y las del tratamiento pueden variar si el FMS se evalúa en forma objetiva o subjetiva, y según las dimensiones estudiadas. En consecuencia, concluyen las autoras, en el diseño de estudios futuros acerca de mujeres con cáncer de mama se debe prestar atención en particular a lo que se considere más importante: el FMS subjetivo u objetivo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06406004.htm

4 - Rastreo y Prevención del Cáncer Ginecológico: Cáncer Endometrial

Sonoda Y, Barakat R

Gynecology Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.

[Screening and the Prevention of Gynecologic Cancer: Endometrial Cancer]

Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology 20(2):363-377, Abr 2006

La mayoría de los cánceres de endometrio se diagnostica en etapas tempranas, por lo que el índice de curación es elevado.

El cáncer ginecológico más frecuente es el de endometrio, con un riesgo estimado del 2.7% de presentar esta neoplasia a lo largo de la vida. La edad promedio en el momento del diagnóstico es de 65 años. Por lo general, es un tumor con buena evolución, dado que casi las tres cuartas partes de los casos se identifican cuando la enfermedad todavía está confinada al útero. En total, la supervivencia global a los 5 años es del 86% y del 97% cuando la enfermedad está limitada al útero. A diferencia de lo que se observa con otras neoplasias, la incidencia anual y la tasa de mortalidad por cáncer de endometrio aumentaron en los últimos años; por su parte, la evolución y la mortalidad son significativamente diferentes según la raza de las pacientes: si bien la frecuencia es significativamente más alta en mujeres blancas, la mortalidad es más elevada en pacientes de raza negra, quizá porque estas últimas consultan cuando la enfermedad se encuentra en etapas más avanzadas.

Epidemiología

Si bien el cáncer de endometrio es uno de los más frecuentes en todo el mundo existen amplias variaciones geográficas, un fenómeno que avala la fuerte participación de factores ambientales: entre ellos, la nuliparidad, la menor edad en el momento de la menarca, la edad más avanzada del comienzo de la menopausia, la obesidad y el uso prolongado de terapia de reemplazo hormonal (TRH) son algunos de los factores de riesgo más estudiados. En cambio, la multiparidad, el uso de anticonceptivos orales (AO) y el hábito de fumar parecen asociarse con menor probabilidad de presentar cáncer de endometrio. Casi todos son esporádicos pero se identificó una forma hereditaria.

Factores de riesgo

Esta neoplasia puede aparecer en mucosa normal, atrófica o hiperplásica. Los cánceres de endometrio se clasifican en: los de tipo I –más frecuentes y asociados con elevación de los niveles de estrógenos en sangre, estos tumores comienzan como hiperplasias endometriales y evolucionan hacia el cáncer, tienden a presentarse en mujeres jóvenes y son menos agresivos; histológicamente, los adenocarcinomas de bajo grado constituyen del 75% al 80% de los casos– y tipo II –de alto grado, más agresivos, habitualmente de aparición espontánea y en mujeres de más edad–, que incluyen los tumores serosos, de células claras, adenoescamosos y los adenocarcinomas de grado 3.

Estrógenos y TRH mixta

El mayor empleo de TRH hacia fines de la década de 1970 se asoció con un incremento notable en la frecuencia de cáncer de endometrio en los EE.UU. Para ese entonces, los resultados de un amplio estudio indicaron que el riesgo de cáncer de endometrio era 4.5 veces mayor en las mujeres expuestas a estrógenos y se constató una relación más fuerte aún con el uso prolongado de TRH. En la mayoría de las investigaciones, la interrupción del tratamiento se acompañó de un descenso rápido de este riesgo. Después de considerar otros factores posibles de confusión, la probabilidad parecía mayor en mujeres sin obesidad e hipertensión, factores que habitualmente se asocian con cáncer de endometrio. Sin embargo, estudios epidemiológicos posteriores revelaron que el mayor riesgo asociado con el uso de estrógenos se anula cuando la TRH incluye un componente progestágeno, que debe administrarse por lo menos 10 días por mes.

Tamoxifeno

Es un agonista estrogénico sintético que se emplea en el tratamiento y en la prevención del cáncer de mama, en el endometrio ejerce efectos estrogénicos. Los resultados de amplios estudios indican que las mujeres que reciben tamoxifeno tienen 2.53 veces más riesgo de presentar cáncer de endometrio invasivo; sin embargo, el incremento parece limitarse a mujeres de más de 50 años.

Obesidad

Es uno de los factores de riesgo más importantes de cáncer de endometrio, probablemente como consecuencia de la conversión de androstenediona a estrona por parte de la aromataza del tejido adiposo. Además, las mujeres obesas tienen menor concentración de globulina de unión a hormonas sexuales, con lo cual aumentan los niveles de estrógenos biodisponibles. En mujeres premenopáusicas, la falta de ovulación que se asocia con obesidad podría desempeñar un papel etiopatogénico más importante.

Algunos estudios sugirieron que la distribución de la grasa corporal es un factor independiente de riesgo: éste parece más alto en pacientes con mayor adiposidad abdominal. Entre mujeres con cáncer de endometrio, el índice de masa corporal alto también predispone a mayor riesgo de muerte.

Diabetes e hipertensión

Ambas enfermedades se asocian con cáncer de endometrio; además, las dos entidades son frecuentes en pacientes con obesidad. La diabetes mellitus, en especial de tipo 2, se acompaña de un estado de hiperinsulinemia y esta situación genera una condición de hiperestrogenismo por mayor producción, por estimulación

del pasaje de testosterona a estradiol y por supresión de la globulina de unión a hormonas sexuales. En un estudio se demostró la falta de asociación entre la diabetes diagnosticada antes de los 40 años y el cáncer de endometrio en comparación con un *odds ratio* (OR) de 3.1 en mujeres con diagnóstico de la enfermedad después de esa misma edad. Sin embargo, la asociación entre las dos enfermedades no se comprobó en todos los estudios. Por su parte, el riesgo que confiere la hipertensión todavía no se definió con precisión.

Número de partos

El embarazo protege contra la aparición de cáncer de endometrio porque durante ese período se interrumpe la estimulación continua de estrógenos. Las mujeres nulíparas muestran el doble de riesgo de presentar este tipo de neoplasia respecto de las que han tenido un hijo; la concentración elevada de progesterona durante la gestación también conferiría un efecto protector. El riesgo de cáncer parece disminuir en relación con el número de hijos o de abortos inducidos.

Factores menstruales

La menarca precoz y la menopausia tardía parecen predisponer a mayor riesgo de cáncer de endometrio. Se ha observado una clara relación en el riesgo de esta neoplasia y los años de menstruación. Este fenómeno quedó confirmado en el *Iowa Women's Health Study*: las mujeres que tuvieron su primera menstruación a los 15 años o más tuvieron un tercio del riesgo de presentar cáncer de endometrio en comparación con las que menstruaron por primera vez a los 10 años o antes. Por su parte, las mujeres con menopausia a los 55 años o más tuvieron un riesgo relativo de cáncer de endometrio de 1.87 en comparación con las pacientes con menopausia antes de los 45.

Al igual que las situaciones que exponen a las mujeres a períodos prolongados de ovulación, la anovulación crónica –tal como sucede en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos– también se asocia con mayor riesgo de la neoplasia. En estas mujeres se observa hiperandrogenismo y conversión periférica de andrógenos a estrógenos con estimulación permanente del endometrio. El riesgo es aún mayor debido a que en estas pacientes, al no haber ovulación, no se produce progesterona.

Dieta

En un estudio de 679 casos y 944 controles se estimó el OR de cáncer de endometrio después del ajuste según diversos factores de confusión, entre ellos, edad, residencia, ingesta de calorías, utilización de hormonas, tabaquismo e índice de masa corporal. El trabajo mostró que las mujeres que incorporaban mayor cantidad de kilocalorías por día en forma de grasas tenían un riesgo sustancialmente mayor de presentar cáncer de endometrio; en especial, el riesgo se atribuyó al aporte de grasas saturadas y monosaturadas. Al contrario, la ingesta elevada de frutas y vegetales reduce el riesgo de cáncer de endometrio.

Los resultados se confirmaron en otro estudio de diseño similar: el mayor aporte de calorías se asoció con un incremento moderado del riesgo de cáncer de endometrio. Luego de considerar otros factores de confusión posibles, la ingesta elevada de grasas saturadas y de ácido oleico fue responsable del efecto adverso; en cambio, el consumo importante de pan y cereales reduce este riesgo.

Predisposición genética

Diversos estudios sugirieron una predisposición genética en el cáncer endometrial, en particular en aquellas familias en las que la neoplasia se diagnostica a edades tempranas. Los pacientes con antecedentes familiares de cáncer de colon también parecen tener mayor riesgo de presentar cáncer de endometrio, por la transmisión del gen HNPCC. Las mutaciones en ciertos genes de reparación del ADN –entre ellos, MSH2; MLH1 y PMS1–, señalan los autores, causan el síndrome de cáncer colorrectal no polipoide hereditario. Los pacientes portadores de estas mutaciones tienen un riesgo a lo largo de su vida del 80% de presentar cáncer colorrectal, y las mujeres con este síndrome muestran también un riesgo del 40% a 60% de presentar cáncer de endometrio. Por lo tanto, añaden los expertos, los pacientes que reúnen los criterios de Amsterdam modificados deberían ser derivados para asesoramiento genético. La

histerectomía profiláctica y la salpingooforectomía podrían ser conductas apropiadas en esta población.

Prevención

El uso de AO combinados reduce el riesgo de cáncer de endometrio, muy probablemente por la supresión de la proliferación endometrial por el componente progestacional de estos preparados. Sin embargo, el efecto protector podría depender de la duración de la exposición: 40% menos de riesgo en aquellas mujeres que los utilizaron durante 12 a 23 meses y reducción del riesgo del 60% en las tratadas durante al menos 10 años. Un estudio de población efectuado en Suecia sugirió que cualquier preparado de este tipo confiere el mismo efecto protector.

Existe una relación inversa entre el tabaquismo y el cáncer de endometrio, según demostraron diversos estudios epidemiológicos. El hábito de fumar se asocia con menor concentración de estrógenos endógenos, tal vez por modificación del metabolismo de las hormonas en hígado. Asimismo, el tabaquismo se asociaría con menopausia a menor edad.

El hábito de fumar también se asoció con menor riesgo entre mujeres con diabetes insulino dependiente; por lo tanto, los hallazgos en conjunto parecen indicar que el hábito de fumar atenúa de alguna forma el aumento del riesgo conferido por otros elementos. Por su parte, los resultados del *Nurses' Health Study* sugieren que el beneficio asociado con el cigarrillo es duradero, dado que también se constata en mujeres que fumaron en el pasado.

En un amplio estudio de población realizado en Noruega en más de 24 000 mujeres, el sedentarismo fue un factor importante de riesgo de cáncer de endometrio, independientemente del índice de masa corporal. Asimismo, el *Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer* en más de 62 000 mujeres reveló una disminución del riesgo de cáncer de endometrio del 46% en mujeres que realizaban actividad física durante más de 90 minutos por día. El efecto favorable podría obedecer a la disminución de la obesidad o a la reducción de los niveles séricos de estrona, en asociación con la mayor actividad física.

Rastreo de cáncer de endometrio

Según las recomendaciones de la *American Cancer Society*, no se recomienda el rastreo para la detección temprana de cáncer de endometrio en las mujeres asintomáticas con riesgo promedio de cáncer de endometrio. La misma conducta puede aplicarse a pacientes con mayor riesgo por antecedente de tratamiento con estrógenos sin progesterona, terapia con tamoxifeno, menopausia tardía, nuliparidad, infertilidad o falta de ovulación. Sin embargo, en mujeres de alto riesgo –por ejemplo, portadoras de mutaciones asociadas con el síndrome HNPCC y con mayor probabilidad de tener una predisposición autosómica para cáncer de colon que no fueron evaluadas genéticamente– se puede ofrecer la posibilidad de rastreo anual, desde los 35 años, luego de informarles en detalle acerca de las ventajas y limitaciones del procedimiento, dado que se considera que el riesgo de padecer cáncer de endometrio a lo largo de la vida es del 42% al 60%.

Biopsia endometrial en pacientes ambulatorias

El índice de detección de neoplasias con los distintos dispositivos que se utilizan para obtener material para biopsia varía entre el 91% y 99.6%. La sensibilidad asociada con el aspirador Vabra es del 97.1% y del 80% en mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas, respectivamente. Sin embargo, los resultados de una revisión de 39 estudios indican que el rendimiento del procedimiento es superior cuando se utiliza el equipo Pipelle.

Ultrasonido

Diversos trabajos sugieren que el ultrasonido es un buen método no invasivo para evaluar la presencia de cáncer en pacientes con sangrado posmenopáusico; sin embargo, como herramienta de rastreo en mujeres asintomáticas, su utilidad es menos conocida. Fleischer y col. propusieron un punto de corte de 6 mm en la ultrasonografía transvaginal en mujeres asintomáticas. La sensibilidad y especificidad de un grosor de 6 mm o menos fue del 17% y de 98%, respectivamente. El valor predictivo negativo fue superior al 99% pero el valor predictivo positivo de un grosor de más de 6 mm sólo fue de un 2%. Otro estudio en mujeres que recibían

TRH concluyó que el umbral de 5 mm se asociaba con un elevado índice de resultados falsos positivos y que, por lo tanto, la ultrasonografía no parecería ser un procedimiento práctico de rastreo en mujeres asintomáticas, hallazgos que posteriormente fueron confirmados en otras investigaciones. La ultrasonografía vaginal también se aplicó en forma prospectiva en pacientes tratadas con tamoxifeno por cáncer de mama. De nuevo, el procedimiento no parece ser suficientemente preciso y confiable.

El rastreo masivo no se recomienda en la población general pero su utilidad se analizó en ciertos grupos con mayor riesgo presunto de presentar la enfermedad (mujeres tratadas con tamoxifeno). En términos generales, el rendimiento de esta estrategia parece limitado.

Conclusiones

El cáncer de endometrio aún es una neoplasia frecuente en los países desarrollados. Por suerte, la mayoría se diagnostica en estadio I y se asocia con pronóstico favorable. Las pruebas de rastreo en pacientes asintomáticas tienen una utilidad escasa y, de hecho, podrían motivar la solicitud de estudios más costosos e invasivos. Según las recomendaciones de la *American Cancer Society*, sólo las mujeres con más riesgo real de presentar cáncer de endometrio (HNPCC) deberían ser evaluadas anualmente con biopsia tisular, a partir de los 35 años. Sin embargo, en términos de prevención es oportuno considerar algunos puntos: en primer lugar, cuando se indica TRH en mujeres posmenopáusicas con útero intacto deben prescribirse progestinas al menos 10 días en cada ciclo. Las pacientes deben conocer los signos tempranos de la enfermedad y aquellas que reciben tamoxifeno deben tener cuidado especial. Por último, las mujeres que pertenecen a las categorías de alto riesgo por sus características genéticas, deben recibir asesoramiento relacionado con los posibles métodos de rastreo y, en ocasiones, acerca de la utilidad de la histerectomía preventiva.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06623001.htm

5 - Los Polimorfismos Genéticos del Receptor Alfa de Estrógeno están Asociados con Cambios en los Marcadores de Remodelamiento Óseo y Respuesta al Tratamiento con Estrógenos

Rapuri P, Gallagher J, Knezetic J, Haynatzka V

Bone Metabolism Unit, School of Medicine; Biomedical Sciences, Creighton University, Omaha, EE.UU.

[*Estrogen Receptor Alpha Gene Polymorphisms are Associated with Changes in Bone Remodeling Markers and Treatment Response to Estrogen*]

Maturitas 53(4):371-379, Mar 2006

Nuevos hallazgos permiten comprender mejor la relación entre los polimorfismos genéticos del receptor alfa para estrógenos y la densidad mineral ósea.

El estudio de la fisiopatología de la osteoporosis cuenta con dos componentes: el genético y el ambiental. En estudios previos realizados en gemelos o en familias con esta enfermedad se encontró un componente genético que determina el pico de masa ósea y el índice de pérdida ósea. En trabajos que evaluaron pacientes con osteoporosis se identificó la densidad mineral ósea como uno de los predictores más importantes de fracturas. En la fisiopatología de esta enfermedad, la deficiencia de estrógenos desempeña un papel relevante. Dos tipos de receptores, el alfa y el beta, median la acción de los estrógenos a nivel del hueso. Mediante la interacción de los estrógenos con los receptores se regula el remodelamiento óseo normal; por ello, los genes que codifican para los receptores de tipo alfa y beta y sus polimorfismos se relacionan con el riesgo de presentar osteoporosis.

Diversos trabajos evaluaron el efecto de los polimorfismos genéticos a nivel de los receptores alfa sobre la densidad mineral ósea en diferentes grupos étnicos, pero pocos estudios analizaron la relación entre los polimorfismos de los receptores alfa de estrógenos con los marcadores de remodelamiento óseo y con la terapia de reemplazo hormonal.

Materiales y pacientes

En el presente estudio fueron incluidas 489 mujeres posmenopáusicas con una edad de 65 a 77 años. El estudio clínico fue de diseño aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. El objetivo del trabajo consistió en evaluar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y progestina con calcitriol o sin él en la densidad mineral ósea; el objetivo secundario residió en relacionar los genotipos de estrógenos alfa con la respuesta al tratamiento de reemplazo hormonal. Las pacientes fueron asignadas en forma aleatorizada a diferentes tratamientos: en uno de ellos recibieron estrógenos conjugados en dosis de 0.625 mg/día con 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona y, en el otro grupo, se administró la misma dosis de acetato de medroxiprogesterona con estrógenos conjugados más 0.25 µg de calcitriol. A las pacientes en quienes se había realizado histerectomía se les indicó sólo estrógenos. Los autores contemplaron la formación de grupos controles. El estudio tuvo una duración de 3 años.

Las mujeres que participaron del estudio fueron incluidas a partir de un aviso publicado en un periódico. Dentro de los criterios de inclusión se contempló una función renal y hepática normal.

Las participantes recibieron una dieta programada y controlada por un nutricionista y se realizaron determinaciones bioquímicas de sangre en ayunas y en orina de 24 horas. Se midió el nivel sérico de 25-hidroxivitamina D, de parathormona intacta, de osteocalcina, de estradiol y de globulinas de unión a las hormonas sexuales. En las muestras de orina se midió el nivel de los N-telopéptidos, marcadores específicos de colágeno óseo tipo I.

La densidad mineral ósea se midió en tres regiones: a nivel lumbar, de la cabeza femoral y en el cuerpo entero; estas determinaciones se realizaron en dos oportunidades, al inicio y al final del estudio. Los análisis de restricción génica se realizaron con ADN extraído de leucocitos de las pacientes. Fueron evaluados los polimorfismos a nivel de *Xbal* (X-x) y *PvuII* (P-p) y se codificaron los resultados con dos letras: en mayúsculas significó la ausencia de restricción génica y, en minúsculas, la presencia de la restricción. Para los análisis estadísticos se utilizaron las pruebas de análisis de varianza y, como prueba posterior, la comparación múltiple de Tukey. Se consideró como significativo un valor de $p = 0.05$.

Resultados

Fueron incluidas 314 mujeres para el estudio del gen *PvuII* y 313 para el del gen *Xbal*. Del total, 83 recibieron placebo y 74 fueron tratadas con fármacos según el grupo al que fueron asignadas. La media de edad, la estatura, el peso y el tiempo en años desde la instauración de la menopausia no mostraron diferencias entre los grupos. Tampoco se observaron discrepancias significativas en la ingesta diaria de calcio. A nivel inicial, los genotipos *Xbal* y *PvuII* no se relacionaron con los niveles de estradiol totales y con la biodisponibilidad o el nivel sérico de las globulinas de unión a hormonas sexuales. Tampoco se detectaron diferencias significativas en los valores iniciales de parathormona, 25-hidroxivitamina D, osteocalcina sérica y de N-telopéptidos en orina. Al analizar los datos de la densidad mineral ósea corporal, no se hallaron discrepancias en los valores iniciales entre los grupos con diferente genotipo.

En el estudio longitudinal se informó una mayor pérdida de masa ósea en los grupos con genotipo xx o pp, en comparación con los grupos XX o PP, es decir que las mujeres con restricción génica mostraron una tendencia a mayor pérdida de masa ósea. Según los autores, esta diferencia no fue significativa pero señalan que sí se observó una discrepancia sustancial en los niveles de osteocalcina sérica y N-telopéptidos en orina. No informaron diferencias significativas en los niveles séricos de hormonas calcitropicas, 25-hidroxivitamina D y parathormona.

A los 3 años, la densidad ósea fue superior en el grupo de mujeres que recibió droga activa y en aquellas que pertenecían al grupo con genotipo XX o PP, en comparación con el grupo de genotipo xx o pp.

Discusión

En los trabajos previos, los genes que codifican para los receptores alfa de estrógenos *Xbal* y *PvuII* no se encontraban asociados a marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo. En este estudio, que realizó un seguimiento longitudinal con una duración de 3 años, se observó el incremento de los valores de los marcadores en las mujeres con genotipos xx y pp y mostraron una tendencia, aunque no significativa, a la mayor pérdida de masa ósea.

En cuanto al análisis transversal, en 1995 se publicó un trabajo que informó que el genotipo pp se relacionaba con menor densidad ósea a nivel de la columna lumbar en mujeres australianas. Otro autor comunicó que la combinación de genotipos PPxx se relacionó con baja densidad ósea a nivel lumbar en una población de mujeres japonesas. En este trabajo, los expertos señalan que no encontraron diferencias significativas entre los polimorfismos genéticos en los diferentes sitios corporales evaluados. En el estudio longitudinal observaron que las mujeres con genotipo xx o pp muestran mayor tendencia a presentar osteoporosis como consecuencia de una pérdida ósea superior y, concluyen, que el polimorfismo genético del receptor alfa de estrógenos se relaciona con la predisposición a presentar osteoporosis. Los resultados de los autores son similares a trabajos previos. La respuesta a la terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas, evaluada mediante la densidad mineral ósea, difiere en distintos grupos de pacientes. En el presente trabajo, observaron una densidad mineral ósea superior en las mujeres con genotipo PP y XX; sin embargo, otro estudio informó que no habría relación entre la densidad mineral ósea y el polimorfismo genético.

Conclusión

Los autores aseguran que el presente trabajo permite evaluar, tanto a nivel longitudinal como transversal, los efectos de los genotipos de receptores para estrógenos en la densidad mineral corporal, en el índice de pérdida de hueso, la resorción y en la respuesta al tratamiento de reemplazo hormonal en una misma población. Por último, señalan que una de las limitaciones del trabajo reside en el número de pacientes incluidas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06711000.htm

6 - Expresión de IL-19 e IL-20 en Membranas Fetales Humanas y su Efecto Diferencial en la Producción de Citoquinas Inflamatorias

Menon R, Ismail L, Ismail D y colaboradores

The Perinatal Research Center of The Women's Health Research and Education Foundation, Nashville, EE.UU.; Washington University, St. Louis, EE.UU.

[Human Fetal Membrane Expression of IL-19 and IL-20 and its Differential Effect on Inflammatory Cytokine Production]

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 19(4):209-214, Abr 2006

Se investiga la expresión y los posibles efectos de dos nuevas citoquinas que parecen intervenir en el desencadenamiento del trabajo de parto de término y pretérmino.

Una gran variedad de citoquinas inflamatorias y proinflamatorias son producidas por las membranas fetales humanas e influyen sobre el embarazo de término y de pretérmino. Se realizaron numerosos estudios acerca de las funciones que potencialmente cumplen en diferentes momentos de la gestación y se encontró que la mayoría de las citoquinas inflamatorias producidas por las membranas fetales, como las interleuquinas (IL) 1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (FNTa), intervienen en el proceso del parto pretérmino. Otros efectos incluyen el incremento de la res-

puesta inflamatoria (la IL-8, en la corioamnionitis histológica), lo que señala que las membranas fetales cumplirían un papel importante en la respuesta inmunológica fetal.

La IL-19 y la IL-20 presentan un gran número de secuencias similares, ya que pertenecen a la familia de citoquinas IL-10, y ambas se ubican en la misma región cromosómica (1q31-32); asimismo, la expresión de IL-19 fue demostrada en monocitos en reposo y en células B, y puede ser inducida por tratamiento con endotoxina bacteriana (EB). La IL-20 se expresa especialmente en la piel, páncreas humano adulto, intestino delgado y estómago.

Los autores investigaron en el presente trabajo los patrones de expresión, lugares de producción y acciones estimuladoras e inhibitoras sobre la producción de citoquinas en las membranas fetales humanas.

Métodos

Cultivo de amniocorion y estimulación con IL-19 e IL-20

Las membranas amniocoriónicas se obtuvieron de 8 embarazos normales, de término, finalizados por cesárea indicada por cesáreas iterativas. Todos los casos con alguna enfermedad confirmada o sospechada fueron excluidos y las membranas fetales obtenidas se estudiaron histológicamente luego de su preparación y tinción con hematoxilina-eosina, a fin de descartar corioamnionitis subclínica.

Luego de realizar los tratamientos correspondientes, las membranas amniocoriónicas se colocaron en medio de cultivo de órganos y se incubaron en presencia de IL-19 e IL-20, con EB, en concentraciones determinadas en trabajos previos; asimismo, todas las muestras se mantuvieron en condiciones de conservación adecuadas para el análisis.

Reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)

A través de métodos estandarizados se extrajo de los tejidos la totalidad del ARN para realizar posteriormente el proceso de síntesis de ADN y ulterior PCR, por medio de *kits* disponibles comercialmente.

Inmunohistoquímica para localización de IL-19 e IL-20

Se utilizaron secciones de tejido amniocoriónico de 6 μ m embebidas en parafina para realizar el estudio inmunohistoquímico que permitiera localizar las IL 19 y 20, en el cual fueron empleados anticuerpos antihumanos policlonales de cabra, con IgG para IL-19 e IL-20, mientras que como controles positivos y negativos se emplearon anticuerpos contra colágeno tipo IV y HLA-DR, respectivamente. La detección se realizó por una reacción en color, con peroxidasa de origen vegetal.

Ensayo multiplex para IL-1, IL-6, IL-8 y FNTa

Las concentraciones de citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8 y FNTa) fueron determinadas por medio de ensayos *multiplex*, que son inmunoensayos en fase sólida de tipo *sandwich* en los cuales se pueden procesar al mismo tiempo más de 100 análisis. Para detectar las citoquinas estudiadas, se siguió el procedimiento estándar para inmunoensayos de captura tipo *sandwich*, disponibles comercialmente, con anticuerpos específicos revelados por color.

Análisis estadístico

La significación estadística de los datos se comparó por medio de la prueba U de Mann-Whitney para datos no paramétricos y se fijó un valor significativo de $p < 0.05$.

Resultados

La expresión de IL-19 e IL-20 en las membranas fetales cultivadas fue documentada por medio de RT-PCR, realizada sobre 24 preparados de tejido luego de incubación y estimulación con EB. Se evaluaron 358 pares de bases de IL-19 y 258 pares de bases de IL-20, y los productos de PCR obtenidos fueron analizados con BLAST (del inglés *basic local alignment search tool*, conjunto de herramientas informáticas específicas que permiten la comparación de secuencias de ADN o proteínas). Los autores informan que también investigaron la presencia de estas citoquinas en membranas obtenidas de nacimientos espontáneos prematuros y de término.

Las técnicas de inmunohistoquímica permitieron localizar IL-19 e IL-20 en amnios y en corion, además de detectar su presencia en

corion leve, células citotrofoblásticas y de la capa esponjosa de la matriz extracelular. Los efectos de la estimulación con ambas citoquinas sobre las membranas fetales fueron estudiados por medio de ensayos *multiplex* sobre los tejidos cultivados, y los resultados mostraron que, de acuerdo con lo esperado, las concentraciones de IL-1, IL-6, IL-8 y FNTa se incrementaron en forma significativa en los tejidos estimulados con EB con respecto a los controles no estimulados. Las concentraciones de IL-1 e IL-8 no variaron entre controles y tejidos tratados con IL-19 e IL-20; por lo cual se consideró que las mayores concentraciones observadas en los tejidos tratados con ambas interleuquinas y EB, se debieron sólo al efecto de la EB.

En los tejidos tratados con IL-19 se observó un incremento de la producción de IL-6 (promedio 10.6, rango: 2.3 a 18.4 ng/ml, $p = 0.05$), mientras que con IL-20 sola, el aumento en la respuesta no fue estadísticamente significativo (promedio 7.4, rango: 5 a 11.3 ng/ml, $p = 0.3$) en comparación con los controles (promedio 4.3, rango: 1.3 a 7.8 ng/ml). La estimulación con EB produjo incrementos significativos en las concentraciones de IL-6 (promedio 25.9, rango: 22 a 30.1 ng/ml), en comparación con los controles (promedio 3.6, rango: 1.3 a 7.8 ng/ml, $p = 0.0001$); sin embargo, no pudo verificarse un efecto sinérgico en la producción de IL-6 cuando los tejidos se trataron con EB junto con IL-19 (promedio 24.1, rango: 19 a 31.5 ng/ml), o con IL-20 (promedio 26.6, rango 2.5 a 26.8 ng/ml).

Con el tratamiento de los tejidos con EB se observó un incremento en la producción de FNTa (promedio 2 034, rango: 768.5 a 3 519.8 pg/ml), comparado con los controles (promedio 27.6, rango: 16.4 a 116.6 pg/ml, $p = 0.0001$); mientras que en los tejidos estimulados sólo con IL-19 o IL-20, no se observó ningún incremento ni efecto inhibitor sobre la producción de FNTa. Los tejidos tratados con IL-19 mostraron concentraciones de FNTa que fueron menores (promedio 16.5, rango: 13.8 a 19.1 ng/ml) en amniocorion comparados con los controles, al igual que para los tejidos tratados con IL-20 (promedio 23.4, rango: 15.1 a 24.7 ng/ml); sin embargo, las diferencias observadas no alcanzaron significación estadística. Cuando las membranas fetales fueron tratadas con IL-19 o IL-20 y EB, se observaron disminuciones en la producción de FNTa en valores de 21% (promedio 1 111, rango: 720 a 3 177 pg/ml), y de 38% (promedio 1 267.4, rango: 454 a 2 222.3 pg/ml), para IL-19 e IL-20, respectivamente.

Discusión

Tanto la IL-19 como la IL-20 pertenecen a la familia de citoquinas IL-10, para las cuales se demostró en trabajos anteriores que cumplen un papel inhibitor de la liberación y función de numerosas citoquinas proinflamatorias, como IL-1, FNTa, e IL-6, por lo que se infiere que actuarían como un factor endógeno normal de retroalimentación e intervendrían en el control de la respuesta inmune e inflamatoria.

En trabajos anteriores, los autores refieren haber demostrado que la IL-10 –inmunorreguladora de citoquinas en las membranas fetales– regula la producción de múltiples citoquinas inflamatorias, como IL-6, IL-8 y FNTa, a nivel transcripcional, con lo cual se previene una respuesta inflamatoria exagerada al estímulo infeccioso; asimismo, estudios en animales demostraron que el tratamiento con IL-10 es capaz de detener las contracciones uterinas pretérmino. En el presente trabajo se evaluaron las propiedades de las IL 19 y 20 en membranas fetales humanas y se encontró que, aunque son similares a las de la IL-10, difieren en sus funciones inmunológicas; asimismo, se halló que ambas citoquinas presentan actividad estimuladora de la producción de IL-6, así como actividad anti-FNTa.

En base a estos hallazgos, es probable que la IL-19 y la IL-20 cumplan en el embarazo un papel antagonista de las acciones mediadas por el FNTa, el cual es inducido en respuesta a la infección e interviene en numerosas enfermedades de la gestación, es capaz de activar otras citoquinas inflamatorias y puede promover la acción de metaloproteinasas de la matriz; estas acciones conducen a apoptosis y degradación de las membranas fetales, además de activar la producción de prostaglandinas. Como las dos citoquinas evaluadas en este estudio disminuyeron la producción de FNTa, los autores consideran que podrían constituir un meca-

nismo de protección contra los efectos mencionados. Las concentraciones de IL-19 e IL-20 que se emplearon en el trabajo se basaron en las utilizadas en estudios previos, ya que no existen hasta el momento datos disponibles acerca de sus valores normales en líquido amniótico, por lo que es posible que los resultados obtenidos varíen con concentraciones diferentes de las utilizadas.

En las conclusiones, expresan que aún se desconoce cuál es el mecanismo desencadenante del trabajo de parto, tanto pretérmino como de término; sin embargo, es probable que las citoquinas proinflamatorias cumplan un papel principal en ambos casos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06830017.htm

7 - Estudio Cruzado sobre la Respuesta de la Frecuencia Cardíaca Fetal a la Luz Halógena y la Estimulación Vibroacústica

Bolnick J, Garcia G, Fletcher B, Rayburn W

Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of New Mexico, Albuquerque, EE.UU.

[Cross-Over Trial of Fetal Heart Rate Response to Halogen Light and Vibroacoustic Stimulation]

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
19(4):215-219, Abr 2006

La estimulación externa con luz halógena aparece como una alternativa efectiva a la estimulación vibroacústica, utilizada para reducir el tiempo requerido para obtener un monitoreo fetal reactivo.

Uno de los métodos más seguros y ampliamente aceptados para evaluar el bienestar fetal es el monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal (FCF); sin embargo, no resulta tan clara la posibilidad de predecir el compromiso fetal por medio del monitoreo sin estrés. Para intentar mejorar la sensibilidad y especificidad del monitoreo fetal (MF) se realizaron numerosos estudios; asimismo se propuso la estimulación fetal por medio de emisores vibroacústicos o fuentes de luz como método para provocar aceleraciones de la FCF más tempranas y frecuentes, las cuales aparecen luego de la estimulación transabdominal.

El método más utilizado para la estimulación fetal externa es un dispositivo de emisión vibroacústica. Recientemente se propuso la utilización de una lámpara halógena capaz de producir un estímulo luminoso intenso y seguro para la embarazada. Se demostró que la aplicación de luz halógena (Lh) en contacto con el abdomen de la madre puede inducir una rápida aparición de aceleraciones de la FCF, que permitiría obtener un trazado de monitoreo reactivo en un tiempo más corto. Sin embargo, aún no se realizaron investigaciones clínicas que evalúen si la estimulación con Lh es comparable a la estimulación vibroacústica (EVA), en el monitoreo anteparto de la FCF; ya que aunque el uso de Lh externa ofrece ventajas, antes de su implementación deben compararse sus resultados con los de la EVA. Con este propósito, los autores realizaron este estudio de diseño cruzado, a fin de comparar los efectos de la Lh con la EVA, sobre la respuesta de la FCF.

Métodos

Fueron estudiadas pacientes que cursaban embarazos de 33 a 39 semanas, que fueron controladas con MF, y entre las cuales no hubo ningún caso de anomalías fetales cardíacas o del sistema nervioso central; asimismo, las madres no habían estado expuestas a drogas capaces de afectar neurológicamente al feto ni la variabilidad latido a latido. Las embarazadas fueron sometidas a tres exámenes con un intervalo mínimo de tres días entre uno y otro, que consistieron en monitoreo sin estimulación, con Lh y con EVA; asimismo, la asignación del orden de los estudios para cada

caso fue realizada en forma aleatorizada, a través de un esquema generado por computadora.

Para todas las evaluaciones se utilizó el mismo equipo de MF, y se registró el tiempo desde la obtención de una línea basal de FCF bien definida, hasta la aplicación del estímulo y su marcación en el trazado; asimismo, tanto el registro del monitoreo como la aplicación de la estimulación estuvieron a cargo de la misma persona. La fuente de Lh tenía una superficie de 10 cm de diámetro, mientras que el estimulador vibroacústico empleado fue el disponible comercialmente, del mismo fabricante que el equipo de monitoreo fetal.

La persona que realizó los estudios registró la FCF basal durante 2 a 4 minutos, a fin de permitir la relajación de la paciente y contar con una línea basal definida; luego marcó el inicio de la estimulación en el trazado sin aclarar de cuál se trataba (luminosa, vibroacústica o ninguna), la cual se aplicó por 10 seg. De no producirse un ascenso adecuado de la FCF (> 15 latidos/min sobre la frecuencia basal por más de 15 seg), la estimulación fue repetida a los 10 min, hasta un máximo de 3 veces durante 20 min de monitoreo; asimismo, ninguno de los dos investigadores que evaluaron los trazados estaba en conocimiento del tipo de estimulación aplicada.

Los principales puntos de comparación fueron el lapso transcurrido desde el inicio de la estimulación hasta la primera aceleración adecuada de la FCF, así como el tiempo hasta lograr un trazado reactivo (2 o más aceleraciones adecuadas). Se asumió que la estimulación debía conducir a la reducción en un 50% del tiempo requerido para un resultado reactivo, que habitualmente es de 10 minutos; por lo cual se calculó que el tamaño de la muestra debía ser de al menos 47 casos, para que este estudio cruzado lograra 80% de potencia estadística y un nivel de significación del 5%. Otros aspectos evaluados fueron el ancho y la altura de la primera aceleración de FCF, así como las posibles causas para los MF no reactivos.

Los datos obtenidos fueron sometidos a comparaciones estadísticas, y las diferencias entre grupos se evaluaron con la prueba de chi cuadrado, mientras que las variables continuas se analizaron con la prueba de la *t* de Student. Los resultados fueron expresados como promedio \pm desvío estándar (DE) con intervalos de confianza del 95% (IC); mientras que el nivel de significación estadística se fijó en $p < 0.05$.

Resultados

Fueron incluidas 71 embarazadas de diverso origen étnico, las cuales brindaron su consentimiento informado para participar en el estudio; asimismo, las principales indicaciones para los estudios de vigilancia fetal fueron diabetes materna ($n = 31$), otros problemas médicos que requerían medicación ($n = 28$), antecedentes obstétricos desfavorables ($n = 9$) y sospecha de restricción del crecimiento fetal ($n = 3$). Ninguno de los embarazos seleccionados fue perdido en el seguimiento, y en 11 casos se discontinuó la participación en el estudio debido a empeoramiento del cuadro subyacente ($n = 4$), agravamiento de la hipertensión o la restricción de crecimiento; o bien por nacimiento espontáneo ($n = 7$). Sólo completaron todos los pasos del estudio 60 embarazadas, cuyos datos estuvieron completos para el análisis; así, entre los 180 estudios realizados, los resultados fueron reactivos en 171 (95.0%), distribuidos en 98.3% para EVA, 96.6% para Lh, y 93.3% para las pruebas sin estimulación. Inicialmente hubo 4 resultados no reactivos en el grupo sin estimulación, 2 en el grupo de Lh y 1 con EVA.

La comparación de la estimulación externa sobre la FCF y la no estimulación mostró que el tiempo promedio hasta la primera aceleración fue más corto ($p < 0.01$), tanto con Lh (2.7 min, IC 95% 0.9-4.5 min) como con EVA (2.6 min, IC 95% 0.8-4.4 min), con respecto a los no estimulados. La diferencia promedio en el tiempo para obtener un resultado reactivo también resultó menor ($p < 0.05$) tanto para la Lh (2.7 min, IC 95% 0.05-4.9 min) como para la EVA (2.4 min, IC 95% 0.1-4.7 min). No se observaron efectos de la estimulación externa sobre la altura o el ancho de las aceleraciones de la FCF; asimismo, la necesidad de reiterar la estimulación fue infrecuente tanto para la Lh (5.0% de las pruebas), como para la EVA (3.3%) y no se presentaron lesiones de piel a causa del contacto suave de la lámpara con el abdomen materno.

En ningún caso se produjeron efectos adversos sobre la FCF, atribuibles a las dos formas de estimulación; asimismo, la inciden-

cia de intolerancia fetal al trabajo de parto fue baja (5 casos, 8.3%), no se registraron mortinatos y, en todos los casos, los puntajes de Apgar fueron superiores a 8. Los hallazgos del examen clínico de rutina de todos los recién nacidos, así como los reflejos auditivos y oculares y el examen de reflejo de ojo rojo, fueron normales antes del egreso de neonatología.

Discusión

Los resultados indican que los intervalos de tiempo hasta el primer ascenso de la FCF y el resultado reactivo del MF, coinciden con estudios previos que emplearon este protocolo. El diseño cruzado y aleatorizado fue útil porque permitió incluir menos pacientes, al servir cada una como su propio control; asimismo, de esta manera se minimiza la probabilidad de factores de confusión y se incrementa la potencia estadística del estudio.

Los autores expresan que en este trabajo han demostrado que el apoyo suave de la fuente luminosa o el estimulador vibroacústico sobre el abdomen materno no produce efectos sobre la FCF y el movimiento, sino sólo después de iniciar la estimulación. Se describieron tres estados diferentes en fetos de término, denominados estado 1 (variabilidad mínima, con movimientos corporales breves o ausentes, respiración infrecuente y regular y ausencia de movimientos oculares), estado 2 (variabilidad moderada o marcada, con movimientos episódicos de flexo-extensión, respiración frecuente e irregular y presencia de movimientos oculares), y estado 3 (sin movimientos corporales, movimientos respiratorios ausentes o disminuidos, y presencia de movimientos oculares). Las aceleraciones de la FCF se presentan en todos los estados fetales, excepto en el 3 y, de acuerdo con trabajos previos, estos estados de comportamiento fetal deben ser tenidos presentes al evaluar el monitoreo con EVA, y pueden variar ante la estimulación luminosa; asimismo, se observó que los ciclos sueño-vigilia parecen ser más afectados por la luz que por la EVA.

Aunque todas las formas de estimulación externa pueden provocar una reacción fetal por estrés, no se encontraron en este estudio casos de aparente riesgo para el feto; sin embargo, los movimientos activos fetales luego de la estimulación podrían comprimir una eventual circular de cordón, generar bradicardia fetal y en consecuencia conducir a la decisión de una cesárea por un trazado preocupante del monitoreo. Sin embargo, los datos disponibles permiten sostener que la exposición fetal a la Lh o a la EVA generalmente se pueden considerar seguras; asimismo, la intensidad de la Lh empleada resulta comparable a la de una lámpara de 25 watts ubicada a 26 cm de la cabeza de un bebé.

Los autores expresan sus expectativas de que las observaciones del presente estudio sirvan para impulsar la realización de otros trabajos sobre poblaciones más grandes acerca de la respuesta fetal a la estimulación externa; asimismo, esperan que se realicen nuevas investigaciones sobre el uso de estas dos fuentes de estimulación fetal externa en gestaciones alejadas del término, especialmente en fetos tan pequeños como de 26 a 32 semanas. Consideran especialmente importante determinar la intensidad y duración óptimas de la estimulación luminosa, así como evaluar los resultados perinatales, en conjunto con otros métodos de vigilancia del bienestar fetal.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/dat050/06830018.htm

8 - Efecto de los Factores del Estilo de Vida sobre el Cáncer Ginecológico

Rieck G y Fiander A

Department of Obstetrics and Gynecology, Wales College of Medicine, Cardiff University, Cardiff, Reino Unido

[The Effect of Lifestyle Factors on Gynaecological Cancer]

Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 20(2):227-251, Abr 2006

Análisis de los factores del estilo de vida que protegen del cáncer ginecológico y los que predisponen a estos tumores.

Numerosos factores del estilo de vida, especialmente la obesidad y el tabaquismo, influyen en la determinación del riesgo de cáncer ginecológico y pueden ser modificados para prevenir su aparición. El objetivo del presente artículo fue revisar y reunir pruebas acerca del efecto de los factores del estilo de vida sobre el cáncer ginecológico.

Un estudio canadiense sugirió que las mujeres en el cuartilo más alto para la ingesta total de vegetales tienen una disminución moderada del riesgo de contraer cáncer de ovario (*odds ratio* [OR] 0.77; intervalos de confianza del 95% [IC 95%]: 0.6-1.04), así como aquellas que tomaban complementos de vitamina E (OR 0.49; IC 95% 0.3-0.81), betacarotenos (OR 0.31; IC 95% 0.11-0.91) o complejos de vitamina B (OR 0.61; IC 95% 0.36-1.05). Este estudio también sugirió un mayor riesgo con la ingesta de colesterol y huevos. En un estudio de EE.UU., se obtuvieron resultados similares. Un estudio italiano, de 1 031 casos y 2 411 controles, sugirió un efecto protector del aceite de oliva y de algunos aceites de semillas (girasol, maíz, maní, soja), sobre el cáncer epitelial de ovario.

La soja se asoció a la disminución del riesgo de cáncer de endometrio, y parece ofrecer una moderada protección contra el cáncer de mama. Para explicar el efecto protector de una dieta rica en vegetales sobre la aparición de cáncer se sugirieron diversos mecanismos, como la actividad antioxidante, los cambios en las vías de señales de las células, la inducción de apoptosis, la modulación de las hormonas endógenas y el aumento de las enzimas metabólicas.

La obesidad contribuye en gran medida al cáncer ginecológico. Un estudio prospectivo estadounidense demostró que las mujeres con un IMC de 35 o más, presentaban mayor riesgo de muerte por cáncer de ovario o de cérvix, en tanto que aquellas con un IMC de 40 o más, tenían un riesgo relativo de fallecer por cáncer de endometrio de 6.25.

En cuanto al consumo de alcohol, un metaanálisis de 53 estudios que comprendió 58 515 mujeres con cáncer de mama invasor sugirió un aumento del riesgo del 7.1%, por cada unidad adicional consumida por día (IC 95% 5.5-8.7). Esto correspondería a aproximadamente el 4% de todos los carcinomas de mama.

Se observó una asociación inversa entre el consumo de alcohol y el cáncer de endometrio en las mujeres premenopáusicas que toman una copa por día y el riesgo no aumenta en las mujeres que consumen dos o más copas por día. El mayor consumo de alcohol podría estar asociado al cáncer mucinoso de ovario.

El efecto del ejercicio físico sobre el cáncer ginecológico es controversial, y algunos estudios sugieren un efecto protector, en comparación con las mujeres que son sedentarias. Se ha sugerido que la actividad física podría disminuir la exposición a las hormonas endógenas, debido al retraso de la menarca y a la anovulación y menopausia más precoz en las atletas. Otra explicación podría ser el efecto sobre el peso y la grasa corporal.

Si bien no se ha observado un efecto importante de la actividad física sobre el cáncer de mama en la premenopausia, el riesgo parece disminuir en las mujeres posmenopáusicas que realizan actividades recreativas en gran medida y que no presentan antecedentes familiares de este tipo de cáncer.

Los anticonceptivos orales (AO) protegen contra el cáncer invasor de ovario y de endometrio, aunque parecen producir un pequeño aumento del riesgo de hepatocarcinoma, de cáncer de mama y de cérvix. El riesgo de cáncer de endometrio parece

disminuir a aproximadamente el 50% en las mujeres que alguna vez utilizaron AO. Algunos estudios demostraron un aumento de la protección a mayor tiempo de utilización.

El estudio multicéntrico IARC, que incluyó 1 768 casos de cáncer cervical y 262 controles positivos para ADN del virus papiloma humano (VPH), demostró un aumento del riesgo de cáncer cervical de los 5-9 años (OR 2.72; IC 95% 1.36-5.46) y luego de los 10 años (OR 4.48; IC 95% 2.24-9.36) de utilización. El uso de AO por menos de 5 años no se asoció con cáncer cervical. El riesgo de presentar este tipo de cáncer pareció ser independiente del VPH, aunque las pruebas no son tan firmes.

La *European Society of Human Reproduction and Embriology* analizó 51 estudios epidemiológicos en la búsqueda de una asociación entre los AO y el cáncer de mama, para incluir 53 297 mujeres con cáncer de mama y 100 239 controles. El hallazgo principal fue un escaso aumento transitorio del riesgo de cáncer de mama durante la utilización de los AO, que comenzó a disminuir luego de la interrupción y que desapareció a los 10 años. Según los autores, dado que el uso de AO es más frecuente a edades más tempranas cuando el cáncer de mama es relativamente raro, dicho aumento tendría un efecto insignificante sobre las tasas de incidencia.

La terapia de reemplazo hormonal (TRH), parece asociarse a un riesgo de cáncer de mama similar al de la menopausia natural tardía. Un estudio colaborativo de los datos de 51 estudios epidemiológicos, que incluyó más de 150 000 mujeres, sugirió un riesgo relativo de 1.03 por cada año de aumento en la edad en la menopausia. Parece haber un aumento del riesgo de cáncer de mama con la TRH combinada a largo plazo, a partir de los 50 años (RR 1.35; IC 95% 1.2-1.49).

El uso de TRH por más de 10 años parece aumentar el riesgo de cáncer de ovario, aunque la *British Menopause Society* (BMS), sugiere que este efecto no se observa con la terapia combinada continua. El estudio IOWA controló 31 381 mujeres por 15 años, y comunicó un RR de 2.5 (IC 95% 1.4-4.5) en quienes recibieron reemplazo estrogénico por más de 5 años.

Sobre la base de las pruebas respecto de la TRH y el cáncer de mama, la BMS recomienda indicar TRH para el alivio de los síntomas de la menopausia, a corto plazo (hasta los 5 años), pero la utilización por un período más prolongado requiere una evaluación individual a intervalos regulares. Las mujeres que padecen menopausia temprana deberían ser tratadas con TRH hasta la edad promedio de la menopausia (51 años).

En cuanto a los factores reproductivos, el número de partos tiene un efecto protector sobre la incidencia de cáncer de ovario. También parece haber una disminución del riesgo en las mujeres con endometriosis y mutaciones de los genes BRCA.

La procreación también disminuye el riesgo de cáncer endometrial, aunque su efecto se reduce a mayor tiempo transcurrido desde el último parto. El efecto parece ser más marcado a mayor edad al momento del primer nacimiento y en las mujeres de mayor edad.

El riesgo de cáncer cervical aumenta con el número de partos. La nuliparidad y el retraso de la maternidad se asocian a un aumento del riesgo de cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos.

En un estudio francés que incluyó 100 000 mujeres, y 1 718 casos de cáncer de mama se observó un efecto de la edad en el primer embarazo de término sobre el riesgo de cáncer de mama en la premenopausia y la posmenopausia y un aumento del riesgo con cada año transcurrido.

La conducta sexual también ejerce un efecto sobre el riesgo de cáncer ginecológico. La infección por VPH es esencial para el cáncer de cuello, pero también participan otros factores asociados a la infección persistente: número de parejas sexuales, alta frecuencia de coito vaginal, conducta de las parejas sexuales, edad de inicio de las relaciones sexuales, número de partos, infección por *Chlamydia* y bajo nivel educacional y de clase social.

Si bien en un metaanálisis no se logró demostrar una disminución de la infección por VPH con el uso de preservativos, hubo una cierta reducción del riesgo de verrugas genitales, de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado y de cáncer cervical.

Las mujeres homosexuales presentan una mayor prevalencia de factores de riesgo de cáncer ginecológico, como el alto consu-

mo de alcohol, la nuliparidad, el menor uso de píldoras anti-conceptivas, el alto IMC, el tabaquismo y la predisposición a la infección por VPH.

El tabaquismo es uno de los cofactores más importantes en relación con la neoplasia del tracto genital inferior. El IARC realizó un análisis de un grupo de estudios con casos y controles para evaluar el papel del hábito de fumar en la infección persistente por VPH y en la neoplasia cervical. El exceso de riesgo de carcinoma cervical de células escamosas en mujeres que fumaron alguna vez indicó un OR de 2.17 (IC 95% 1.46-3.22). Se hallaron altas concentraciones de los carcinógenos del tabaco, como el NNK (4-metilnitrosamino-1-3-piridil-1-butanona) y los benzopirenos, en el moco cervical de las fumadoras.

Un estudio de casos y controles no logró demostrar una asociación entre el tabaquismo y el cáncer de ovario, en tanto que otro estudio prospectivo identificó un riesgo dos veces mayor de cáncer epitelial de ovario en las fumadoras de larga data. Un análisis de 10 estudios estadounidenses demostró una asociación positiva entre el riesgo de cáncer mucinoso de ovario y el hábito de fumar. El riesgo parece aumentar a mayor dosis y con la mayor duración del hábito.

El cáncer cervical se asoció a la exposición a los solventes compuestos por hidrocarburos alifáticos, alicíclicos, aromáticos y clorados.

Una revisión de 48 estudios epidemiológicos acerca de los factores de riesgo ocupacionales y ambientales de cáncer de ovario concluyó que la información en relación con los agentes es poco específica y la mayoría de los estudios fracasaron en la cuantificación de los datos de exposición y respuesta.

Si bien las pruebas de una relación entre los factores psicológicos y el cáncer son débiles, se ha sugerido que el sistema inmune puede ser influido por la actitud y el optimismo. Un estudio de 119 mujeres, realizado en el Reino Unido, concluyó que los acontecimientos graves de la vida aumentan el riesgo de cáncer de mama (OR crudo 3.2). Tras ajustar por edad, menopausia y otros posibles factores de confusión, éste se elevó a 11.6 (CI3.1-43.7).

Discusión

Existen múltiples factores del estilo de vida que han sido relacionados con la incidencia de cáncer ginecológico.

La obesidad se relaciona estrechamente con el cáncer de endometrio y de mama, en tanto que las mujeres con sobrepeso (IMC > 35), tienen mayores posibilidades de fallecer por cáncer de ovario o de cuello. En cuanto a la dieta, se vio una disminución del riesgo de cáncer ginecológico por la ingesta de frutas, verduras y antioxidantes, pero el alto contenido de grasas animales lo aumenta. El consumo de alcohol influye de manera adversa en el riesgo de cáncer de mama y se sospecha que sería responsable del 4% de todos los carcinomas de la mama.

Se observó un efecto preventivo de la actividad física, independientemente del IMC, para cáncer de ovario, endometrio y mama en la posmenopausia. El uso de AO ejerce un efecto preventivo a largo plazo contra el cáncer de ovario y de endometrio. Sin embargo, su efecto sobre la mama aún no ha sido totalmente aclarado, dado que parece aumentar levemente el riesgo, aunque posiblemente lo disminuya en las portadoras de la mutación del BCRA1. Los autores sostienen que la TRH a largo plazo aumenta el riesgo de cáncer de mama en una magnitud similar a la de la posmenopausia.

Si bien la procreación protege contra el cáncer de ovario, endometrio y mama, aumenta el riesgo de cáncer de cérvix. El hábito de fumar actúa como un cofactor en el cáncer cervical y aumenta el riesgo de cáncer de ovario, particularmente el de tipo mucinoso. Por último, sugieren una influencia de los factores psicológicos en el pronóstico del cáncer de mama.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/dat050/06830021.htm

9 - Infecciones de Transmisión Sexual en el Embarazo: Prevalencia, Impacto sobre el Resultado Obstétrico y Abordaje Terapéutico en los Países en Vías de Desarrollo

Mullick S, Watson-Jones D, Beksinka M y Mabey D

The Population Council, Frontiers in Reproductive Health, Johannesburgo, Sudáfrica; London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido

[Sexually Transmitted Infections in Pregnancy: Prevalence, Impact on Pregnancy Outcomes, and Approach to Treatment in Developing Countries]

Sexually Transmitted Infections 81(4):294-302, Ago 2005

Evaluación de la prevalencia y el impacto sobre el resultado obstétrico de las infecciones de transmisión sexual en los países en vías de desarrollo.

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen un factor de vital importancia en la determinación de los resultados obstétricos, especialmente en los países en vías de desarrollo, en los que su prevalencia es muy alta. Las ITS se asocian a numerosas complicaciones obstétricas como aborto espontáneo, mortinatalidad, prematuridad, bajo peso al nacer (BPN), endometritis posparto y varias secuelas en los neonatos sobrevivientes.

Esta revisión incluye estudios acerca de la relación entre las ITS y el embarazo en los países desarrollados y especialmente en los subdesarrollados. De la base de datos Pubmed se seleccionaron publicaciones que informaban los resultados obstétricos; también fueron consultadas las guías de procedimiento propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centros para el Control de Enfermedades (CDC).

El tratamiento antibiótico y el resultado obstétrico

En un estudio aleatorizado y controlado, realizado en EE.UU., se observó que el tratamiento con eritromicina entre las 26 y 30 semanas de edad gestacional disminuyó la incidencia de rotura prematura de membranas del 16% al 6% ($p < 0.001$). En otro estudio aleatorizado, una dosis única de 1 g de azitromicina, 400 mg de cefixima y 2 g de metronidazol por vía oral disminuyó la prevalencia de ITS y se asoció con una reducción significativa de la incidencia de muerte neonatal (riesgo relativo [RR]: 0.83; IC 95% 0.71 a 0.97), de BPN (RR: 0.68; IC 95% 0.53 a 0.86) y con una disminución no significativa del parto pretérmino (RR: 0.77; IC 95% 0.56 a 1.05).

La sífilis no tratada es un factor de riesgo importante de resultado obstétrico adverso, dado que puede producir mortinatalidad, BPN, nacimiento pretérmino e infección congénita. En África esta infección también ha sido asociada a BPN, parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Tal como sucede en los países desarrollados, las madres con títulos altos en las pruebas no treponémicas, presentan un riesgo mayor de tener un resultado obstétrico adverso.

La infección por *Chlamydia trachomatis* durante el embarazo puede producir cervicitis y flujo vaginal, pero una alta proporción de pacientes son asintomáticas. Se asocia a mortinatalidad, parto pretérmino, rotura prematura de membranas y BPN. En un estudio prospectivo de los EE.UU. que incluyó 801 mujeres entre las 22 y las 30 semanas de edad gestacional, se halló que la infección por este agente estaba asociada a restricción del crecimiento intrauterino (*odds ratio* ajustado [ORa]: 2.4; IC 95% 1.3-4.2) y parto pretérmino (ORa: 1.6; IC 95% 1.0-2.5). Otro estudio que incluyó 1 365 mujeres no encontró asociación entre la infección cervical por *Chlamydia* y un resultado obstétrico adverso. En Kenia se observó que *C. trachomatis* estaba asociada a la endometritis posparto.

Esta infección también puede afectar al neonato, al producir neumonía y conjuntivitis neonatal (CN). Del 30% al 50% de los hijos de madres infectadas presentarán CN por *Chlamydia*.

En las embarazadas, la gonorrea es asintomática en el 45% de los casos. Las secuelas de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* no tratada en el embarazo incluyen parto pretérmino, rotura pre-

tura de membranas, BPN, endometritis posparto y CN gonocócica. Un estudio realizado en Kenia incluyó 166 mujeres cuyos hijos pesaron menos de 2 500 g y 175 controles. Del 11% de los casos y del 4% de los controles se aisló *N. gonorrhoeae* (OR: 2.9; IC 95% 1.2-7.2). Los autores consideraron que la gonorrea era la causa del 14% de los casos de BPN en esta población. En un estudio prospectivo de Sudáfrica se evaluó la relación entre el diagnóstico de gonorrea en la primera visita prenatal y el resultado obstétrico en 167 mujeres. Cinco de 9 mujeres infectadas tuvieron parto prematuro, en comparación con 24 de 158 mujeres no infectadas (RR: 6.0; IC 95% 1.5-34.0). Los hijos de las mujeres con gonorrea tuvieron un peso significativamente inferior (media de peso 2 252 g vs. 2 970 g; $p < 0.005$). La gonorrea también se asoció con infección del tracto genital superior en púerperas en un estudio prospectivo realizado en Kenia.

La CN gonocócica puede llevar a la ulceración o perforación de la córnea, con la consiguiente ceguera. En un estudio clínico controlado, realizado en Kenia se halló que la CN podía evitarse mediante la instilación de solución de nitrato de plata al 1% o de un colirio con tetraciclina al 1% en los ojos del neonato al nacer. Sin embargo, dado que desde entonces la resistencia de *N. gonorrhoeae* a la tetraciclina aumentó notoriamente en muchos países subdesarrollados, se recomienda la utilización de una solución de yodopovidona al 2.5%.

La vaginosis bacteriana (VB) es la causa de flujo vaginal de mayor prevalencia en los países en vías de desarrollo. En el África subsahariana se observó que hasta el 50% de las mujeres embarazadas la padecen. Esta entidad se asocia con parto pretérmino, BPN, rotura prematura de membranas, sepsis puerperal y aborto espontáneo en los países desarrollados. En varios estudios prospectivos y controlados se demostró que el tratamiento con metronidazol o clindamicina por vía oral disminuye la incidencia de parto pretérmino en las mujeres con VB. En un estudio realizado en Uganda, el tratamiento con una única dosis de metronidazol, en combinación con 1 g de azitromicina y 400 mg de cefixima, disminuyó la incidencia de BPN y de muerte neonatal. Por otro lado, en un estudio multicéntrico de Indonesia, la aplicación de clindamicina al 2% en crema vaginal, entre las 14 y 26 semanas de edad gestacional, fue efectiva para tratar la VB pero no disminuyó la incidencia de parto pretérmino o de BPN dado que no erradicó la infección del tracto genital superior.

La infección por *Trichomonas vaginalis* tiene elevada prevalencia en las pacientes que concurren al control prenatal en varios países subdesarrollados. El flujo vaginal constituye el síntoma principal, aunque aproximadamente la mitad de las pacientes son asintomáticas. En un grupo de embarazadas congoleñas se observó asociación entre *T. vaginalis* y el nacimiento de niños con BPN. Este agente sería causa del 20% al 25% de los casos de parto prematuro en África. En un estudio aleatorizado realizado en los EE.UU., el tratamiento de la infección asintomática con metronidazol no logró disminuir la incidencia de parto pretérmino.

Se estima que en el África subsahariana aproximadamente el 75% de las mujeres mayores de 25 años están infectadas por el virus herpes simple (VHS) tipo 2. La proporción de úlceras genitales producidas por el VHS aumenta en África, especialmente debido a su relación sinérgica con la infección por VIH. La madre infectada transmite el VHS al neonato durante el parto. En un metaanálisis de estudios clínicos prospectivos y aleatorizados se halló que el tratamiento profiláctico con aciclovir a partir de las 36 semanas de edad gestacional fue efectivo para disminuir la recurrencia clínica del VHS al momento del parto, la cesárea, el herpes genital recurrente y el riesgo de eliminación viral en el parto.

El herpes neonatal es una enfermedad grave y se presenta con compromiso pulmonar, convulsiones, fiebre y lesiones intracraneales. Se asocia con una alta tasa de mortalidad y se adquiere por el contacto con las secreciones genitales infectadas durante el parto. Si la madre presenta lesiones genitales primarias al momento del parto, y especialmente si se infecta hacia el final del embarazo, el riesgo de transmisión al neonato aumenta al 5% a 50%. Por el contrario, en el caso del herpes recurrente, el riesgo de transmisión es menor.

La infección por el VIH constituye la ITS de mayor prevalencia en las embarazadas de varios países de África. Del 15% al 30% de

las pacientes que concurren al control prenatal están infectadas por VIH. Se comunicó una prevalencia del 18% al 39% en el sur de África. En el este, la prevalencia disminuiría del 30% en Uganda, en 1990, al 9% en 2002. En el oeste y en el centro de África, la prevalencia del VIH se mantiene más baja que en otros países del continente.

En estudios prospectivos, el VIH se asoció con BPN, mortinatalidad y aborto espontáneo. También se observó mayor riesgo de parto pretérmino en las madres VIH positivas en comparación con las negativas. En un estudio prospectivo realizado en Kenia, con una seroprevalencia de VIH del 16%, el 19% de los resultados obstétricos adversos fueron atribuidos a este virus.

La secuela más importante de la infección materna por VIH es la transmisión vertical (TV). Sin tratamiento, las tasas de TV oscilan entre el 15% y 30%, sin lactancia, y aumentan a 30% a 45% con la lactancia prolongada. La TV es responsable del 90% de los casos de infección por VIH en los niños en todo el mundo. Se calcula que 5% a 10% de los casos de TV se producen por vía transplacentaria, del 10% al 20% ocurre durante el parto, mientras que del 5% al 20% se produce luego de éste. En África, los factores de riesgo para la transmisión del virus durante la lactancia incluyen su duración, los niveles elevados de sodio en la leche materna, la mastitis, la carga viral materna y la lactancia materna no exclusiva. Se estima una transmisión de la infección por lactancia del 25% al 48%.

Recomendaciones para el manejo de las ITS en el embarazo

Debido al gran impacto de la sífilis materna en el resultado obstétrico se recomienda realizar la pesquisa y el tratamiento al menos una vez durante el embarazo. La prueba rápida de reagina en plasma es el análisis de pesquisa más frecuentemente disponible en los países de bajos recursos, pero si bien es sencillo y de bajo costo, es habitual que se produzcan falsos positivos por otras infecciones maternas o por enfermedades autoinmunes. Los CDC recomiendan para las áreas de alta prevalencia realizar la pesquisa en la primera visita del control prenatal y repetirla en el tercer trimestre.

Las guías de procedimiento de la OMS y los CDC recomiendan aplicar una única dosis de 2.4 MU de penicilina benzatínica intramuscular para los casos de sífilis primaria, secundaria y para la infección latente temprana, y 3 dosis para la sífilis latente tardía o de duración desconocida. Dado que la mayoría de las pacientes no regresan para recibir el tratamiento, o lo hacen cuando el embarazo está muy avanzado, este esquema no siempre se cumple.

Un estudio sudafricano sugiere que el resultado obstétrico es mejor en las mujeres que reciben 3 dosis en lugar de una pero, según los autores, es posible que esto se deba a que las mujeres que recibieron menos de 3 dosis fueron tratadas al final del tercer trimestre.

Existe información proveniente de varios países en vías de desarrollo acerca de la seguridad y la eficacia de los esquemas de profilaxis antirretroviral de curso corto para la prevención de la TV del VIH. La infección por VIH que se diagnostica en el embarazo debería tratarse según las guías de procedimiento de la OMS para establecimientos de bajos recursos. Se demostró que la supresión viral es más probable que se produzca en las mujeres que reciben nevirapina durante el embarazo, en comparación con las que reciben luego del parto. En consecuencia, las embarazadas deberían ser alentadas a asistir a la consulta para la realización de la prueba y para recibir asesoramiento.

Las recomendaciones de la OMS acerca de la lactancia incluyen: evitarla en las madres infectadas por VIH, siempre que la posibilidad de reemplazarla sea aceptable, factible, sostenible y segura; de lo contrario, se recomienda la lactancia exclusiva durante los primeros meses de vida; para minimizar el riesgo de transmisión del VIH, la lactancia debería ser interrumpida lo antes posible, teniendo en cuenta la situación de la paciente (incluido el riesgo de la alimentación de reemplazo).

Si bien los extendidos vaginales con tinción de Gram o los criterios clínicos constituyen herramientas simples y económicas para la pesquisa de *T. vaginalis* o de vaginosis bacteriana, la mayoría de los centros de control prenatal en los países de bajos recursos carecen de ellas. Con la excepción de la sífilis, VIH, *T. vaginalis* y

VB, no existen análisis confiables y económicos para la pesquisa de otras ITS. Las pruebas que utilizan cultivos, el ELISA y la reacción en cadena de la polimerasa no se encuentran disponibles y son demasiado costosas.

Debido a esto, el tratamiento de las ITS en el embarazo en los países en vías de desarrollo debería estar centrado en el manejo de acuerdo con la signosintomatología clínica, que consiste en tratar aquellos microorganismos principales que producen signos y síntomas específicos asociados con ciertas ITS. En estos países, los síndromes más frecuentemente encontrados en el embarazo incluyen el flujo vaginal y las úlceras genitales. Esta conducta disminuye la necesidad de emplear pruebas de laboratorio costosas y permite unificar los tratamientos.

Sin embargo, los algoritmos del manejo sindrómico presentan varias limitaciones: impiden el diagnóstico de las infecciones asintomáticas y dificultan el tratamiento del flujo vaginal debido a que suelen fracasar en la identificación de las mujeres con cervicitis. Con el objetivo de disminuir el número de mujeres con esta enfermedad se utilizó una «valoración del riesgo» y en algunos establecimientos se logró disminuir la proporción de mujeres sobretratadas. Sin embargo, este abordaje aún carece de sensibilidad y especificidad y no debería utilizarse para el diagnóstico o la pesquisa. Actualmente se encuentran en revisión las guías de procedimiento del manejo sindrómico de la infección genital por VHS, pero es poco probable que modifiquen la conducta habitual, a menos que se observen úlceras genitales en el embarazo. En este caso, las pacientes serían tratadas para sífilis, chancro blando y VHS en forma sindrómica.

Varios estudios aplicaron distintos esquemas antibióticos para el control de las ITS en el embarazo. Un estudio de Kenia, en el que se administró una única dosis presuntiva de cefetamet-pivoxil o placebo a un grupo de mujeres con antecedente de BPN o de mortinato, halló menores tasas de BPN, de gonorrea al momento del parto y de endometritis posparto en las pacientes tratadas.

La OMS recomienda que todos los casos de conjuntivitis del recién nacido reciban tratamiento para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. El esquema terapéutico para la conjuntivitis gonocócica consiste en 50 mg/kg de ceftriaxona intramuscular como única dosis, hasta un máximo de 125 mg o, alternativamente, kanamicina 25 mg/kg como única dosis intramuscular, hasta un máximo de 75 mg. La conjuntivitis por *Chlamydia* debería tratarse con 50 mg/kg de jarabe de eritromicina por día, divididos en 4 dosis, durante 14 días, o con 40 mg de trimetoprima y 200 mg de sulfametoxazol por vía oral, 2 veces al día durante 14 días. Si bien en las poblaciones con alta prevalencia de *C. trachomatis* y de gonorrea se recomienda la profilaxis con gotas oculares de nitrato de plata, tetraciclina o eritromicina, esta intervención raramente es puesta en práctica.

Una parte fundamental del control de las ITS, además del tratamiento de la embarazada, consiste en la notificación a la pareja o el rastreo de los contactos. Este aspecto ha sido escasamente evaluado en los países subdesarrollados.

Conclusión

En muchos países en vías de desarrollo existe una alta prevalencia de ITS, con un alto impacto sobre los resultados obstétricos. El abordaje diagnóstico y terapéutico en general difiere entre los distintos países de acuerdo con los recursos disponibles. En la mayoría de ellos se utiliza el abordaje sindrómico para el tratamiento de las ITS durante el embarazo, pero éste presenta varias limitaciones y carece de sensibilidad y especificidad. Además, esta estrategia no está dirigida al tratamiento del VHS, cuya incidencia se encuentra en aumento.

Los autores destacan la necesidad de pruebas diagnósticas económicas y rápidas para la pesquisa de ITS y la importancia de la implementación del enfoque sindrómico en los establecimientos de atención prenatal de escasos recursos.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/dat046/05n22015.htm