

# 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 Prostaglandina $E_2$ Inhibe la Proliferación y Migración de Células HTR-8/SVneo, Una Línea Celular Derivada de Trofoblasto Humano

Ferretti M, Pavan B, Biondi C y colaboradores

Dipartimento di Biologia, Sezione di Fisiologia Generale, Università di Ferrara, Ferrara, Italia

[Prostaglandin  $E_2$  Inhibits Proliferation and Migration of HTR-8/SVneo Cells, a Human Trophoblast-derived Cell Line]

Placenta 27(6-7):592-601, Jun 2006

*Evaluación de los efectos de la prostaglandina  $E_2$  sobre las propiedades de crecimiento, proliferación y migración de células trofoblásticas, que muestra acciones inhibitorias probablemente mediadas por AMPc.*

La placenta de primer trimestre contiene vellosidades coriónicas flotantes y de anclaje; las últimas cumplen la función de mantener la placenta unida a la pared uterina y dan origen a las células trofoblásticas extravelosas (CTE), las cuales pueden migrar e invadir la pared uterina alcanzando las porciones endometrial y miometrial de las arteriolas espiraladas. Este mecanismo es crucial en la adaptación circulatoria de las arterias uterinas, que presentan un flujo de alta capacidad y baja resistencia.

Las vellosidades trofoblásticas del primer trimestre producen prostaglandinas y responden a ellas; así, se ha informado que la prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) estimula la actividad endocrina en el trofoblasto humano, mediada por AMPc.

Existe una línea celular de larga duración, derivada de trofoblasto humano, denominada HTR-8/SVneo ya que se obtuvo por transfección en células del virus SV40. Estas células comparten propiedades fenotípicas con las células progenitoras y están reguladas por las mismas moléculas que modulan las respuestas de CTE *in vivo*, por lo que constituyen un modelo sumamente útil para estudios experimentales.

En el presente trabajo se investigó la modulación de las CTE por la  $PGE_2$ , para lo cual se buscó la presencia de ARNm para proteínas y receptores en vellosidades coriónicas de primer trimestre y en células HTR-8/SVneo; asimismo, en esta línea celular se estudió la liberación basal de  $PGE_2$  y bajo estimulación con interleuquina 1beta (IL-1beta), las vías de transducción de señales acopladas con los receptores de prostaglandinas y la influencia de la  $PGE_2$  sobre el crecimiento y migración de las células.

### Materiales y métodos

Las muestras de cultivo celular de la línea HTR-8/SVneo fueron provistas por un laboratorio universitario y su manipulación y tratamiento se realizó por métodos adecuados para cada determinación. Las vellosidades coriónicas de primer trimestre se obtuvieron de biopsias realizadas a 4 pacientes sometidas a punción para diagnóstico prenatal a las 11 semanas, quienes brindaron su consentimiento.

Luego del procesamiento de las muestras de cultivos celulares, el material obtenido se utilizó para la determinación de  $PGE_2$  por procedimientos específicos de radioinmunoensayo (RIA). Los datos fueron expresados en ng  $PGE_2/10^6$  células/t (tiempo).

La reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) se utilizó para la identificación de ARNm y proteínas. Los productos de la PCR fueron separados por electroforesis y las cantidades relativas se estimaron por densitometría digital. Se realizaron análisis de *Western blot* de acuerdo con el procedimiento

estandarizado, para investigación de proteínas obtenidas de células HTR-8/SVneo y de vellosidades coriónicas.

Los niveles de AMPc se determinaron con la técnica habitual, con una sensibilidad del método de 0.5 pmol/ $10^6$  células y coeficientes de variación < 10%; asimismo, el contenido celular de AMPc fue expresado en pmoles/ $10^6$  células/10 minutos.

El contenido de ADN se analizó en el material proveniente del procesamiento de los cultivos celulares, para lo cual se utilizó citometría de flujo y un programa informático que permitió evaluar el ciclo celular.

Las células HTR-8/SVneo fueron marcadas con 5'-bromo-3'-desoxiuridina (BrdU), para luego ser procesadas de acuerdo con la técnica correspondiente para evaluación en fase S del ciclo celular. El material obtenido fue analizado con microscopía de epifluorescencia. Las células fueron incubadas en medios con suplementos en ausencia y en presencia de  $PGE_2$  en concentraciones de  $10^{-5}$  y  $10^{-6}$  M; los medios se renovaron cada 2 días y se realizó la recolección y el recuento de las células cada 5 días.

Los análisis de migración se realizaron con un sistema de revelado automatizado en el cual la fluorescencia fue detectada por espectrofotometría a 485 nm y luego se calculó el porcentaje de células en migración.

Los datos obtenidos se analizaron por ANOVA, la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, prueba de Dunnett o de la t de Student de dos colas, la más adecuada para cada caso. El nivel de significación se estableció en un valor de  $p < 0.05$  y los datos se analizaron con un programa estadístico.

### Resultados

La producción de  $PGE_2$  por las células HTR-8/SVneo fue valorada luego de incubación con IL-1beta y sin ella, observándose que la prostaglandina fue detectable a partir de las 2 horas y aumentó hasta las 24 horas, con incrementos significativos en presencia de IL-1beta ( $p < 0.001$ ) a las 8 horas de exposición (+82%); alcanzó un máximo a las 16 horas (+100%) y decreció gradualmente (+86%) luego de transcurridas 24 horas.

La presencia de ARNm para proteínas y subtipos de receptores EP en células HTR-8/SVneo y de vellosidades coriónicas fue investigada por RT-PCR, que mostró una banda de 432 pb y otra de 344 pb, correspondientes a los subtipos EP2 y EP4, respectivamente. Estos hallazgos fueron confirmados por *Western blot* y coincidieron con informes previos.

Se evaluaron las modificaciones en la producción de AMPc en respuesta a la actividad de los ligandos  $PGE_2$  y adrenalina, o de FSK (forskolina, un activador de la subunidad catalítica de la adenilciclasa). En todos los casos aumentó la concentración de AMPc, en forma dependiente de la dosis, con una meseta alrededor de los  $10^{-5}$  M; pero el agregado de FSK  $10^{-6}$  M a  $PGE_2$   $10^{-6}$  M o adrenalina tuvo efectos sinérgicos, con incremento significativo de 60 veces en la producción de AMPc ( $p < 0.001$ ) en presencia de  $PGE_2$  y FSK, superior a la suma de las actividades por separado (31 veces). Por su parte, la adición de adrenalina y FSK aumentó 59 veces el AMPc ( $p < 0.01$ ), mientras que con  $PGE_2$  y adrenalina se generó un aumento significativo de 42 veces ( $p < 0.05$ ), lo que en ambos casos superó las estimaciones para cada uno.

El contenido de ADN en las células HTR-8/SVneo fue evaluado por medio de *Fluorescence Activated Cell Sorting* (FACS), separación de células activadas por fluorescencia, tanto en ausencia como en presencia de  $PGE_2$   $10^{-6}$  o  $10^{-5}$  M; como control se expusieron las mismas células al factor de crecimiento epidérmico (EGF), que estimula la proliferación de CTE. Los resultados mostraron que con 20 ng/ml de EGF aumentó el porcentaje de células en fase S y decreció la población G1, en tanto que las distintas concentraciones de  $PGE_2$  no afectaron la distribución en el ciclo celular.

Con la incorporación de BrdU las observaciones coincidieron con las del análisis FACS, y mostraron que el tratamiento de células HTR8-SVneo con suero y EFG incrementó significativamente el porcentaje de células en fase S (+73%,  $p < 0.002$ ; +63%,  $p < 0.004$ , respectivamente), mientras que la incubación con  $PGE_2$ ,  $10^{-5}$  M no modificó la incorporación de BrdU. Esto se interpretó como una acción cooperativa del prostanoides y el EGF en el control de la proliferación trofoblástica.

Para comprobar los efectos de la  $PGE_2$  sobre la motilidad celular se evaluó la capacidad de migración de las células HTR-8/SVneo a través de membranas recubiertas con albúmina de suero bovino (ASB) o fibronectina, con el prostanoides o sin él. Se observó que en presencia de ASB las células eran incapaces de migrar sin estimulación quimiotáctica o apoptótica, y tampoco lo hicieron cuando se agregó  $PGE_2$ ; sin embargo, en presencia de fibronectina las células fueron capaces de migrar con rapidez.

## Discusión

Los autores expresan que en el presente trabajo demostraron la liberación de  $PGE_2$  por la línea celular HTR-8/SVneo, además de poner en evidencia que la prostaglandina inhibe la proliferación y migración de estas células, en forma dependiente de la dosis. La liberación de  $PGE_2$  por esta línea celular se ve incrementada por IL-1beta, que actuaría por un mecanismo autocrino.

Las funciones de la  $PGE_2$  estarían mediadas por proteínas acopladas a los receptores de membrana, de los cuales se han identificado al menos 4 (EP1-EP4), con propiedades y distribución tisular diferentes. Se detectó ARNm para EP2 y EP4 en células HTR-8/SVneo y en vellosidades coriónicas, pero no se pudo inferir que se encuentren también en CTE progenitoras.

El sistema adenil ciclasa y los receptores EP2 y EP4 están claramente acoplados, y la  $PGE_2$  incrementa en forma importante y dependiente de la dosis los niveles de AMPc, efecto que se ve potenciado por el agregado de adrenalina debido a la presencia de receptores beta en el trofoblasto.

Al añadir FSK esta respuesta se incrementa y cuando está asociada con  $PGE_2$  o adrenalina se observa acumulación de AMPc por efecto sinérgico. Como también se ha identificado la presencia de receptores alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos en el trofoblasto humano, los autores proponen que la adrenalina podría inducir un aumento de  $Ca^{2+}$  asociado con la potenciación en la respuesta de AMPc.

Los datos obtenidos en este trabajo indican, en conjunto con informes previos, que la  $PGE_2$  disminuye la capacidad de proliferación de líneas celulares derivadas del trofoblasto y reduce el número de células.

La acción de segundo mensajero del AMPc le otorga un importante papel en el control de la proliferación celular; así, aunque participa en las acciones antiproliferativas de la  $PGE_2$  sobre las células HTR-8/SVneo, probablemente no sea el único mediador involucrado. Los resultados presentados coinciden con informes previos y sugieren que la  $PGE_2$  podría estimular o inhibir la proliferación celular, según el tejido o subtipo de receptor involucrado.

En esta investigación se observó que la  $PGE_2$  inhibió la migración de células HTR-8/SVneo, probablemente a través de los receptores EP2 y EP4, con intervención del AMPc. Este hallazgo llevó a proponer que el incremento en la proliferación inducido por hipoxia podría atribuirse a una menor producción de prostaglandinas, lo que coincide con la mayor expresión y actividad enzimática de COX-2, observada por otros autores en vellosidades placentarias de mujeres preclámpicas.

Dado que los resultados obtenidos *in vitro* en el presente trabajo resultan aplicables *in vivo*, los autores concluyen que la  $PGE_2$  es uno de los muchos factores involucrados en la regulación de la función de las CTE, ya que inhibe la proliferación y migración celular por mecanismos que probablemente incluyan al AMPc. Asimismo, esta acción inhibitoria puede ser potenciada cuando las células trofoblásticas están expuestas simultáneamente a otros agonistas con capacidad de producir una respuesta sinérgica en los niveles intracelulares de AMPc.

## 2 - Cambios en las Metaloproteinasas de la Matriz (MPM) 2 y MPM-9 en Amnios y Corion Fetales durante la Gestación, Trabajo de Parto de Término y Pretérmino

Young C, Ross J, Yonemoto H y colaboradores

University of Alberta, Edmonton, Canadá; Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine, Tokio, Japón

[Changes in Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the Fetal Amnion and Chorion during Gestation and at Term and Preterm Labor]

Placenta 27(6-7):669-677, Jun 2006

*Las variaciones en la actividad de las metaloproteinasas de la matriz, especialmente los tipos 2 y 9, serían de importancia en el inicio del trabajo de parto de término y prematuro.*

La remodelación de la matriz extracelular tiene importancia en varios fenómenos relacionados con el nacimiento, como el borramiento cervical, ruptura de membranas y desprendimiento de la placenta. En estos procesos intervienen un grupo de enzimas dependientes del cinc, las metaloproteinasas de la matriz (MPM), específicamente los tipos MPM-2 y MPM-9, también conocidas como gelatinasas A y B.

Estas enzimas pueden degradar el colágeno tipo IV, la elastina y la fibronectina, y se las identificó en líquido amniótico, deciduas y membranas fetales. Se vio que la concentración y la actividad de la MPM-9 aumentan con la ruptura de membranas, el trabajo de parto (TDP) pretérmino y de término, y en el desprendimiento placentario, lo que sugiere que cumple un papel en varios eventos relacionados con el parto; en tanto, la MPM-2 no muestra cambios similares por lo que se infiere que tiene una mayor expresión durante el embarazo.

Estas enzimas muestran una baja actividad proteolítica y pueden encontrarse unidas a la superficie celular o en la matriz extracelular pero, una vez activadas, su capacidad proteolítica se modifica y se desprenden de su ubicación. Se ha propuesto que las MPM podrían existir en al menos dos estados, libres o unidas firmemente a la matriz o la superficie de las células, con diversos grados de avides; por lo cual, la técnica utilizada de rutina para la extracción proteica con dodecil sulfato de sodio (DSS) al 0.1%, podría aislar sólo las MPM libres o adheridas laxamente.

En el presente estudio, los autores intentaron establecer si la utilización de mayores concentraciones de DSS, un detergente aniónico, para la extracción proteica permitiría revelar patrones de mayor expresión o actividad de gelatinasas. Ellos propusieron como hipótesis que se pueden demostrar cambios en las MPM-2 durante el parto, y con ese objetivo analizaron membranas fetales obtenidas de partos de término y pretérmino.

## Material y métodos

En total, se obtuvieron membranas fetales de 25 pacientes con gestaciones pretérmino (26 a 34 semanas) o de término, tanto con TDP como sin él, de acuerdo con las normas éticas vigentes y con la correspondiente aprobación y consentimiento escrito de las pacientes. Las muestras sin TDP se tomaron de nacimientos por cesárea, mientras que los restantes especímenes se recolectaron luego del parto vaginal; no se incluyeron tejidos provenientes de pacientes con evidencia histológica de inflamación o infección.

El material fue obtenido inmediatamente después del parto, por uno de los investigadores que tuvo a su cargo además el procesamiento de las muestras de amnios y corion.

Cada tubo con tejido fue tratado de acuerdo con una técnica estandarizada y para probar el potencial de extracción del DSS, éste fue agregado en varias concentraciones crecientes (0, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 o 2.0%); luego, una vez completado el procesamiento se determinó la masa proteica en el sobrenadante.

Luego de efectuada la extracción por tratamiento de las muestras con DSS al 0.1% o al 2.0%, se realizó la corrida electroforética y posterior tinción de los geles con colorantes adecuados (azul bri-

llante de Coomassie) para identificar por densitometría las bandas de 72 kD y 92 kD, correspondientes a las proformas de las gelatinasas.

El análisis de *Western blot* se utilizó para evaluar el contenido de MPM-2 y MPM-9 en los tejidos luego de la extracción con DSS al 0.1% o 2.0%.

Así, una vez cumplidos los sucesivos pasos de la técnica, las bandas de proteína fueron detectadas por quimioluminiscencia intensificada, y expuestas a películas radiográficas.

Se utilizó la prueba de la *t* apareada para evaluar las comparaciones entre concentraciones de DSS de 0.1% y 2% cuando las muestras provenían de la misma paciente, mientras que para comparar material de diferentes pacientes en diversas etapas del TDP se aplicó la prueba de la *t* de Student. Para valorar la influencia de la edad gestacional sobre la presencia o actividad de MPM se utilizó un análisis de regresión y se estableció un nivel de  $p < 0.05$  para significación estadística; los datos se expresaron como promedio  $\pm$  error estándar del promedio (EEP).

## Resultados

### Efecto del DSS sobre la extracción proteica y la actividad proenzimática

Una vez realizada la extracción con DSS en concentraciones de 0 a 2.0%, los autores compararon la masa proteica obtenida con la proteína MPM-2 extraída del amniocorion, y los resultados mostraron que las concentraciones crecientes de DSS se asociaron con aumentos casi paralelos de la masa de proteína total y de MPM-2 extraídas. La proteína MPM-2 se correspondió con la banda de 72 kD, que señala la proforma latente, ya que la forma activa de 68 kD es muy tenue y no pudo ser cuantificada por *Western blot*.

Luego se realizaron comparaciones entre la masa proteica y la actividad de proenzima de MPM-2 y MPM-9 en amnios de pacientes de término sin TDP, tratadas con DSS a 0.1% o 2%. Los resultados mostraron que se extrajo mayor masa de MPM-2 y MPM-9 con DSS al 2% que al 0.1% ( $p < 0.05$ ); asimismo, la principal fracción detectada fue la MPM-9 (banda de 92 kD).

Resultó llamativa la menor actividad de proenzima MPM-2 luego de la extracción con DSS al 2% que al 0.1% ( $p < 0.05$ ), mientras que no se comprobaron diferencias significativas en la actividad de proenzima de MPM-9, asociadas con las concentraciones de DSS al 0.1% o al 2%.

Ante la observación de menor actividad de proenzima MPM-2 con DSS al 2%, los autores investigaron si había sido afectada por las mayores concentraciones de DSS; pero los resultados encontrados permiten inferir que la disminución relativa observada pudo originarse en el proceso de extracción.

Para descartar que los cambios relativos en la actividad enzimática pudieran estar enmascarados por el protocolo de extracción utilizado, los autores compararon los niveles de proteína y proenzima MPM-2 en tejido amniótico de pacientes pretérmino y de término sin TDP, con los de embarazos de término con TDP. Encontraron que aumentaron de igual manera los niveles de proteína y proenzima MPM-2, lo que indica que la extracción con DSS al 2% resultó adecuada para comparar las proenzimas y proteínas en los diferentes tejidos.

### Proteínas y actividad proenzimática de MPM-2 y MPM-9 en el amnios de pretérmino y de término

Al comparar pacientes de término con TDP y sin él, los enzimogramas mostraron incrementos significativos en la actividad de proenzima de MPM-2 y MPM-9 ( $p < 0.01$ ), en el grupo con TDP. En tanto, los niveles en amnios de proteína MPM-2 y MPM-9 no variaron significativamente entre pacientes de término con TDP y sin él, pero mostraron una tendencia similar en la actividad de proenzima. En el TDP de término, la proteína y actividad de proenzima MPM-2 en amnios fueron significativamente mayores que en presencia de TDP pretérmino ( $p < 0.01$ ), mientras que para MPM-9 no se observaron variaciones en la masa proteica o la actividad enzimática.

### En corion de término y de pretérmino

Las enzimografías y el *Western blot* no demostraron que el inicio del TDP de término provoque variaciones significativas en la masa proteica y actividad de proenzima de MPM-2 y MPM-9, al igual que para MPM-2, al comparar muestras de TDP pretérmino y de término.

Sin embargo, en el TDP de término se encontraron menores niveles de proteína MPM-9 que en el pretérmino ( $p < 0.01$ ), que difirieron de los observados en la actividad de proenzima.

### En amnios y corion durante la gestación y al término

La actividad de proenzima de MPM-2 en amnios, mostró una tendencia al aumento en pacientes de término sin TDP, sin significación estadística ( $p = 0.056$ ); sin embargo, en gestaciones avanzadas con TDP, la actividad de proenzima de MPM-2 mostró un incremento significativo ( $y = 0.021x - 0.509$ ,  $p = 0.02$ ). Estos incrementos en la actividad de proenzima estuvieron encubiertos por aumentos de proteína MPM-2, que permanecieron en niveles bajos durante el embarazo hasta aumentar en el término (sin TDP:  $y = -6.789 + 608x - 17.9x^2 + 0.17x^3$ ,  $p = 0.02$ ; con TDP:  $y = -2.055 + 196x - 6.16x^2 + 0.06x^3$ ,  $p = 0.003$ ). Por su parte, ni el nivel de proteína ni la actividad de proenzima de MPM-9 mostraron cambios al final de la gestación.

No se observaron variaciones en la actividad enzimática de MPM-2 en corion durante el embarazo en ningún grupo, aunque la proteína MPM-2 fue menor en pacientes en el tercer trimestre sin TDP ( $y = -0.075x + 3.547$ ,  $p < 0.05$ ). La actividad de proenzima de MPM-9 no cambió en el final del embarazo, pero se observó un descenso significativo en la masa proteica, tanto sin TDP ( $y = -0.059x + 2.163$ ,  $p < 0.01$ ) como en presencia de éste ( $y = -79.8 + 7.15x - 0.21x^2 + 0.002x^3$ ,  $p = 0.011$ ).

## Discusión

En este estudio se demostró por primera vez que una mayor concentración de DSS se asocia con aumento en la masa de proteína de MPM extraída de tejidos intrauterinos humanos, tanto de MPM-2 como de MPM-9; asimismo, se encontró que la mayor actividad de proenzima MPM-2 en amnios de pacientes con TDP guarda relación con la edad gestacional. Los hallazgos confirmaron datos previos que señalan aumentos de actividad similares con el inicio del TDP de término, lo que sugiere una posible inducción de la expresión enzimática al final de la gestación y en el TDP. Esto se contradice con otros estudios, al igual que el incremento observado en la actividad de proenzima de MPM-9 en el TDP de término. Finalmente, en este trabajo se demostró que los patrones de actividad y expresión proteica de MPM en amnios son diferentes de los observados en el corion.

El proceso de activación de la MPM-2 se inicia con una proteasa unida a la membrana, la MPM-MT1, que es estimulada por otras proteasas como furinas o plasminas según sea la ubicación intracelular o extracelular. Luego, la MPM-MT1 se une al inhibidor tisular de la MPM-2 (TIMP-2), y este complejo actúa como receptor para la proenzima MPM-2 que puede activar otras moléculas o bien ser liberada. Dado que aparentemente la mayor parte de la proteína MPM-2 se encuentra unida a la membrana celular, esta característica podría dificultar la extracción de proteínas para análisis. Las mayores concentraciones de DSS en las técnicas de extracción permitirían una mejor evaluación de las MPM; aunque pueden afectar la estructura o bien facilitar la inactivación parcial de la enzima por otros factores presentes en el extracto. Sin embargo, las distintas concentraciones de DSS utilizadas no modificaron las diferencias en la actividad relativa de las enzimas en distintos momentos del embarazo ni las variaciones asociadas con el TDP.

Informes previos señalan que existe un mayor nivel de proteína y actividad de proenzima de MPM-9 en amnios, líquido amniótico y tejidos corioamnióticos, tanto de término como de pretérmino, lo que resulta coincidente con los hallazgos de este trabajo. Sin embargo, las variaciones en los niveles de MPM-2 difieren de lo informado por otros autores, ya que no se observaron incrementos al inicio del TDP de término y de pretérmino, en tejido corioamniótico, mientras que en amnios descendieron los niveles de MPM-2 con las contracciones, en comparación con gestaciones de término sin TDP. Los análisis de corion no mostraron variaciones destacables en los niveles de proteína o actividad de proenzima de MPM con el TDP de término, lo que coincide con estudios previos. Los resultados muestran



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

patrones de expresión diferentes de los del amnios, por menor producción o mayor metabolismo de metaloproteinasas.

Los hallazgos acerca de la regulación y acciones de las MPM en amnios sugieren que la actividad de MPM-2 está inducida, al igual que los cambios en la MPM-9, de manera semejante a lo observado al final de la gestación en la endoperóxido sintasa de prostaglandina H. Se demostró que numerosos factores se asocian con el mayor grado de expresión de MPM-9, como las relaxinas H1 y H2, integrinas, prostaglandinas F2alfa y E2, y numerosas citoquinas (FNT-alfa, interleuquinas 6 y 1 y factor de crecimiento similar a la insulina). Como el tejido coriónico estimulado con lipopolisacáridos produce FNT-alfa e interleuquinas 1beta y 6, es posible que la producción de MPM-2 por el amnios esté inducida por estos factores u otros aún no identificados.

Los autores concluyen que en el embarazo de término se detectaron incrementos en la actividad de proenzima para MPM-2 y MPM-9 al inicio del TDP en amnios pero no en corion. Asimismo, proponen que la expresión enzimática, activación y liberación desde los sitios de unión tisulares serían eventos clave en la rotura de membranas, al igual que en otros fenómenos asociados con los mecanismos del TDP de término.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07403001.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07403001.htm)

### 3 - Retraso del Crecimiento Intrauterino y Proliferación de Células Musculares Lisas en los Vasos Umbilicales

Goto K, Nasu K, Yoshimatsu J y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu, Japón

*[Intrauterine Growth Restriction and the Proliferation of Smooth Muscle Cells in Umbilical Vessels]*

ANZJOG 46(3):212-216, Jun 2006

*La proliferación excesiva de células musculares lisas en los vasos umbilicales se asocia con el retraso del crecimiento intrauterino.*

El retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), situación en la que los fetos no son capaces de desarrollar todo su potencial de crecimiento, es una causa importante de morbilidad y mortalidad perinatal. Las causas del RCIU pueden hallarse en la madre, el feto o la placenta; así, en su fisiopatología intervienen el suministro de nutrientes maternos, la competencia fetoplacentaria por ellos y la aparición de adaptaciones que finalmente pueden conducir al feto a hipoxia e hipoglucemia. La evaluación con Doppler ha permitido detectar modificaciones circulatorias fetales, con redistribución de oxígeno a órganos vitales; asimismo, las placentas con lesiones hipóxicas e isquémicas se relacionan con RCIU, lo que confirma que los fetos con esta patología están crónicamente expuestos a hipoxia.

Los cambios estructurales de las paredes vasculares se deben principalmente a modificaciones de las células musculares lisas, que son el principal tipo celular en la capa media. Entre los factores que pueden afectar las paredes vasculares, la hipoxia es uno de los más importantes, ya que afecta la función endotelial antes de que se presenten efectos tóxicos. En adultos, la hipoxia actúa sobre las paredes vasculares induciendo hiperplasia, pero en los fetos con RCIU las investigaciones muestran disminución en el calibre de la vena umbilical como respuesta a la hipoxia, especialmente cuando los

parámetros del Doppler en arteria umbilical son anormales. El objetivo del presente estudio fue evaluar la proliferación de células musculares lisas en fetos con RCIU expuestos a hipoxia crónica, comparados con controles apareados de igual edad gestacional (EG).

#### Métodos

Las evaluaciones se realizaron en cordón umbilical proveniente de 60 fetos de embarazos únicos de 36 a 37 semanas de EG, sin complicaciones maternas generales asociadas ni preeclampsia o corioamnionitis, y en ausencia de anomalías estructurales o cromosómicas. Como casos control se incluyeron 30 fetos con peso adecuado para la EG (PAEG), de acuerdo con los estándares para la población japonesa, seleccionados por características maternas de edad y cantidad de partos, entre otras. Se revisaron todas las características neonatales y se analizaron los registros de las evaluaciones ecográficas perinatales a fin de establecer si se habían detectado ondas anormales en el Doppler de arteria umbilical, como deficiencias a fin de diástole o flujo inverso. Los partos de todos los fetos seleccionados fueron por cesárea para eliminar la influencia del tipo de parto.

La población se dividió en tres grupos: grupo I (control, con fetos de PAEG), grupo II (fetos con RCIU y estado fetal tranquilizador) y grupo III (fetos con RCIU y alteraciones en el Doppler).

#### Estudio inmunohistoquímico

Una vez procesadas de acuerdo con el procedimiento establecido, las muestras de cordón umbilical fueron sometidas a técnicas de inmunotinción, con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA). Luego se realizó el recuento de células musculares lisas positivas para PCNA y se compararon los valores encontrados en fetos del grupo I, con los de fetos con RCIU; a su vez, las cifras de los grupos II y III se compararon entre sí. Los mismos procedimientos se aplicaron para la evaluación con anticuerpo monoclonal de ratón contra el antígeno Ki-67. Se utilizó la prueba de la t de Student para comparar cada variable entre grupos y la significación estadística fue establecida en un valor de  $p < 0.05$ .

#### Resultados

No se presentaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a las características maternas y neonatales, como edad materna, número de partos y EG; en el grupo I se observó que el peso al nacer fue de  $2\,744 \pm 147.4$  g (promedio  $\pm$  desvío estándar [DE]) y la diferencia entre peso normal ajustado por EG y peso real al nacer fue de  $-59.4 \pm 132.6$  g. Por otra parte, en los dos grupos con RCIU estos valores fueron  $1\,932.8 \pm 133.5$  g y  $-853.2 \pm 155.8$  g, con diferencias significativas para los dos valores entre fetos con PAEG y con RCIU.

Las cesáreas del grupo I se realizaron en presencia de estado fetal tranquilizador, y los pesos se ubicaron dentro de 1 DE para esa población, con valores de pH en cordón umbilical de  $7.38 \pm 0.09$ ; en tanto, los fetos con RCIU mostraron peso al nacer menor de 2 DE y alteraciones del Doppler en 11 casos (grupo III). Los 11 neonatos afectados nacieron por cesárea, indicada por estado fetal no tranquilizador, con presencia de desaceleraciones variables (9 casos), bradicardia prolongada (5 casos) o ambas, comprobadas antes del trabajo de parto en 7 pacientes; el valor de pH en cordón umbilical fue  $7.10 \pm 0.05$ .

El número de células musculares lisas positivas para PCNA en el grupo I fue  $5.9 \pm 3.6$ , y  $7.3 \pm 3.9$  células/unidad de superficie, para vena y arteria umbilical, respectivamente; mientras que el antígeno Ki-67 se detectó en  $8.8 \pm 3.1$  células/unidad de superficie en vena umbilical y en  $10.4$  células/unidad de superficie en las arterias uterinas. En las venas y arterias umbilicales de cordones del grupo II, el número de células musculares lisas positivas para PCNA fue de  $28.2 \pm 6.3$  y de  $43.5 \pm 9.2$  células/unidad de superficie, respectivamente; mientras que la positividad para el antígeno Ki-67 se comprobó en  $25.2 \pm 6.0$  células/unidad de superficie y en  $35.8 \pm 14.5$  células/unidad de superficie, para venas y arterias, respectivamente. Tanto en venas como en arterias umbilicales, los marcadores de proliferación (PCNA, Ki-67) aumentaron en el grupo II en relación con el grupo I; por su parte, los vasos umbilicales en el grupo III tuvieron recuentos de células musculares lisas superiores a los de los restantes grupos.

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

En los grupos II y III no se encontró correlación entre el número de células positivas para PCNA y Ki-67, y peso al nacer, como tampoco se observaron diferencias entre peso normal por EG y peso al nacer. En todos los casos con RCIU se observó que las células musculares lisas positivas para PCNA y Ki-67 estaban distribuidas principalmente en la íntima de arterias y venas umbilicales, con tendencia a un menor número de células en la periferia de las paredes vasculares. Además, las células endoteliales de arterias y venas umbilicales mostraron cantidades elevadas de PCNA y Ki-67.

La densidad de células musculares lisas fue superior en las arterias y venas umbilicales del grupo III, y el espesor de la pared vascular de los vasos de cordón umbilical fue significativamente menor en dicho grupo que en los otros dos. Entre los grupos I y II, el espesor de la pared vascular no mostró diferencias significativas.

### Discusión

El aporte normal de nutrientes y oxígeno desde la madre hacia el feto depende de la circulación uteroplacentaria y umbilical, al igual que la eliminación de dióxido de carbono y productos de desecho del feto hacia la madre. Los autores consideran que en este trabajo el recuento de células con marcadores de proliferación celular positivos, como PCNA y Ki-67, permitió evaluar las modificaciones vasculares y circulatorias asociadas y comprobar que existe una proliferación excesiva de células musculares lisas en fetos con RCIU.

Este mecanismo se observa en numerosas enfermedades vasculares. La hipoxia es uno de los factores más relacionados con la hiperproliferación de células musculares lisas. Además, otros trabajos señalan que las células endoteliales también cumplen un papel de importancia, con producción y liberación de prostaglandinas y varios factores de crecimiento (vascular endotelial, derivado de las plaquetas y fibroblástico) en respuesta a la hipoxia. También se demostró que las mismas condiciones inducen producción de inhibidores del crecimiento; así, la interacción de ambos mecanismos regularía la proliferación celular, pero en presencia de un desequilibrio, observable en determinadas condiciones como isquemia o hipoxia, se presenta la proliferación excesiva. En el presente trabajo se encontró que en el RCIU, las células con marcadores de proliferación celular positivos se encontraron con mayor densidad en la vecindad de las células endoteliales, lo que podría interpretarse como una evidencia de que las células musculares lisas son afectadas por mecanismos paracrinos.

Al comparar los grupos con RCIU, los recuentos de células musculares lisas fueron superiores en presencia de alteraciones del flujo sanguíneo; asimismo, las muestras de sangre venosa de cordón mostraron mayor grado de hipoxia crónica en fetos con RCIU, comparados con los controles, especialmente cuando los fetos afectados presentaban alteraciones en el Doppler de arteria umbilical. La principal causa de alteraciones del flujo en arteria umbilical son las anomalías vasculares periféricas de la placenta; asimismo, en presencia de alteraciones del flujo de fin de diástole, los estudios histológicos mostraron disminución del número de pequeños vasos con capa muscular en las vellosidades madre. Este mecanismo puede conducir a isquemia e hipoxia, tanto en la placenta como en el feto.

Las paredes vasculares umbilicales de fetos con RCIU tuvieron un menor espesor que las de los controles, en coincidencia con los resultados del Doppler. En otros estudios se encontró menor tamaño del área de sección transversal del cordón, de las áreas arterial y venosa, y de la gelatina de Wharton, además de mayor prevalencia de vasos umbilicales delgados en presencia de RCIU, comparados con fetos de PAEG. Se ha propuesto que las alteraciones hemodinámicas fetales provocarían remodelación de los vasos, que llevaría al adelgazamiento observado. Asimismo, es posible que las paredes vasculares se modifiquen en respuesta a la disminución en la perfusión umbilical asociada al RCIU.

Entre las limitaciones de este trabajo, los autores consideran que las variaciones en el grado de constricción vascular en los cordones puede haber influido en los resultados, como la densidad celular, debido a la rápida capacidad de constricción de los vasos umbilicales; sin embargo, estiman que este aspecto fue minimizado por el procesamiento del cordón bajo normas estrictas.

En presencia de RCIU es común encontrar cordones con elevado índice de enrollamiento (número de bucles de cordón umbilical por unidad de longitud), lo que se asocia con hallazgos anormales en el Doppler, pero los autores no evaluaron este parámetro. También

debería investigarse si la proliferación excesiva de células musculares lisas puede afectar otros vasos fetales además de los del cordón, ya que se ha sugerido que los fetos con RCIU tienen mayor probabilidad de presentar hipertensión y enfermedades cardiovasculares durante la edad adulta.

Según sus autores, este estudio muestra la presencia de proliferación excesiva de células musculares lisas en vasos umbilicales de fetos con RCIU, probablemente mediada por la hipoxia, ya que es más notable en presencia de alteraciones del Doppler en arteria umbilical. La coexistencia de elevada densidad celular y vasos de paredes delgadas sugiere la presencia de células musculares lisas pequeñas en los vasos umbilicales, atribuible a remodelación vascular por la hipoperfusión y la hipoxia. Sin embargo, consideran que se requieren nuevas investigaciones acerca de los mecanismos que conducen a la hiperproliferación celular, y sobre la relación entre los cambios vasculares morfológicos y la aparición de ciertas patologías en la edad adulta.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07403003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07403003.htm)

## 4 - Biopsias de Mama Asistidas por Vacío. Experiencia en el Centro del Cáncer Antoine Lacassagne (Niza, Francia)

Balu-Mestro C, Amoretti N, Chapellier C y colaboradores

Unité de Radiologie Mammaire, Centre Antoine Lacassagne, Niza, Francia

[*Vacuum-Assisted Breast Biopsies. Experience at the Antoine Lacassagne Cancer Center (Nice, France)*]

Clinical Imaging 30(2):99-107, Mar 2006

*Experiencia inicial de los autores con el sistema de biopsia asistida por vacío en lesiones de mama subclínicas, que presenta como ventajas la buena calidad de las muestras y, en ciertos casos, la resección completa de la lesión.*

La frecuencia y gravedad del cáncer de mama constituye un problema de salud pública para el cual se han implementado programas de tamizaje mediante el diagnóstico por imágenes. De esta manera, se han incrementado notablemente los hallazgos radiológicos subclínicos, que requieren estudios adicionales. En la mayor parte de los casos se practican biopsias percutáneas con diversas técnicas, desde la punción aspiración con aguja fina hasta técnicas de microbiopsia más agresivas que permiten una adecuada evaluación histológica. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra puede afectar la seguridad diagnóstica, especialmente cuando los patólogos deben evaluar lesiones limítrofes como la hiperplasia epitelial atípica (HEA). Debido a estos inconvenientes existen varios sistemas para obtención percutánea de macrobiopsias, ideados para obtener muestras de tejido de mayor tamaño.

### Material y métodos

Los datos presentados en este trabajo se obtuvieron con la mesa estereotáxica de Fischer y el sistema de biopsia de mama asistida por vacío (BMAV) del centro donde se realizó el estudio a partir de enero de 2001.

Antes de efectuar la BMAV el radiólogo mantuvo una entrevista con cada paciente, en la cual se explicaron los hallazgos radiológicos y se valoró la factibilidad del procedimiento además de recabar datos sobre posibles alergias y alteraciones de la coagulación.

El abordaje fue elegido por la menor distancia a la lesión excepto para el cuadrante superior e interno y fue lateral en mamas pequeñas, lesiones cercanas a la piel (< 2 cm) o ubicadas por detrás del pezón. El procedimiento consiste en introducir la aguja de biopsia por una pequeña incisión de la piel hasta posicionarla en el área con la imagen anormal. Luego de confirmar las coordenadas estereotáxicas se acciona el dispositivo de vacío, con aspiración del tejido mamario en

la cámara de muestreo y obtención de las biopsias por medio de un sistema de corte rotatorio.

Luego de concluido el estudio se aplicó presión durante 20 a 30 minutos sobre la zona de biopsia, además de realizarse mamografía de la lesión y de las piezas de biopsia en caso de microcalcificaciones. Se solicitó a las pacientes que completaran un informe sobre la tolerabilidad del procedimiento que, en promedio, no insumió más de 1 hora.

Fueron incluidas 318 biopsias realizadas entre enero de 2001 y noviembre de 2002 cuya principal indicación fueron las microcalcificaciones agrupadas pequeñas aunque también se biopsiaron agrupaciones grandes y pequeños aumentos de densidad. Resultaron 288 BMAV (90%) por microcalcificaciones y 30 (10%) a causa de hiperdensidades.

La selección se realizó en base a la categorización BI-RADS del *American College of Radiology* (ACR) y se realizaron BMAV en 35 pacientes (11%) con lesiones altamente sospechosas ACR 5. La mayor parte se realizaron por estudios ACR 4 ( $n = 170$ , 53.45%), mientras que 111 BMAV se efectuaron en pacientes con estudios ACR 3 asociados con factores de riesgo. Otro criterio para la indicación fue el tamaño de la lesión; 206 casos median  $< 1$  cm (64.7%); 64, entre 10 y 20 mm (20.1%) y 48 eran  $> 20$  mm (15.9%).

## Resultados

Se realizaron 318 BMAV en 301 pacientes, de las cuales 192 eran posmenopáusicas (64%), con una edad promedio de 56 años (35 a 78 años). La tolerabilidad del procedimiento fue buena en 269 casos (84.59%) y aceptable o escasa en 49 (15.4%), ya que 17 mujeres refirieron dolor cervical intenso y 23 informaron dolor por incompleta respuesta a la anestesia; asimismo, 12 pacientes consideraron el procedimiento muy estresante.

Se produjeron problemas técnicos en 62 casos (19.4%), los cuales se debieron a dificultades en la visualización en 22 pacientes (6.91%), inconvenientes para acceder a la lesión en 31 (10%) y mala localización del objetivo en 24 lesiones (7.54%). En conjunto, estas dificultades técnicas ocasionaron el fracaso de 7 biopsias en las que no pudo alcanzarse la lesión.

La duración total del procedimiento incluido el tiempo de compresión manual fue  $< 1$  hora en 252 casos (79.24%), de 90 minutos en 51 pacientes (16.03%) y de 2 horas en 15 casos (4.71%). En 211 casos (66.35%) al finalizar se dejó un pequeño clip de metal, sumamente importante para localizar el sitio de la biopsia además de mejorar la confiabilidad del procedimiento. La posición del clip se consideró satisfactoria en 198 casos (93.6%) con permanencia dentro de los 10 mm del sitio de biopsia, aunque en 150 casos dicha distancia fue  $> 7$  mm. En 13 pacientes (6.16%) se observó ubicación aberrante del clip (distancia  $> 15$  mm) debido al "efecto de acordeón" que puede producirse durante la localización estereotáxica.

Las modificaciones producidas en la lesión por la biopsia se evaluaron por medio de las mamografías previas y la última filmación digital de la consola, centrada en el sitio de la biopsia. Las lesiones que desaparecieron eran  $< 1$  cm (111/112 microcalcificaciones agrupadas y 9/10 hiperdensidades) mientras que las  $> 1$  cm tendieron a persistir; asimismo, esto se vio influenciado por el número de muestras obtenidas.

Luego del procedimiento se comprobaron hematomas subclínicos en 123 pacientes (38.7%) y en 6 casos (1.8%) hubo aumento de tensión mamaria que requirió evaluación ecográfica. En las demás pacientes los hematomas se reabsorbieron en forma espontánea.

No se presentaron abscesos, pero se produjeron fracasos del procedimiento en 7 casos a causa de dificultades técnicas. Entre los estudios insatisfactorios ACR 4 y ACR 5 que se biopsiaron por cirugía y fueron malignos se encontró un caso de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de alto grado y un carcinoma ductal grado 1; los restantes correspondieron a lesiones ACR 5, manejadas con seguimiento estricto.

Las lesiones fueron benignas en 233 casos, que incluyeron 19 HEA y 2 hiperplasias lobulillares atípicas (HLA); entre las lesiones

malignas se encontraron 85 casos (26.7%), con componente invasor en 33 de ellos.

En la categoría ACR 5 se hallaron 82 lesiones malignas; este valor fue de 24.7% para ACR 4 y de 12.6% para las imágenes ACR 3. La única lesión benigna de categoría ACR 5 correspondió a un fibroadenoma en proceso de calcificación.

En todos los casos de carcinomas y en 7 de las 19 hiperplasias ductales atípicas (HDA) se realizó tratamiento quirúrgico. En 12 de 17 casos de HEA se ofreció el control radiológico cuando la lesión era pequeña o había sido removida por completo. La vigilancia radiológica también se realizó en todas las lesiones benignas, incluso en 2 casos de HLA.

Entre las pacientes que debieron ser reoperadas las correlaciones histológicas entre las BMAV y los especímenes quirúrgicos fueron las siguientes: subestimación de las lesiones en 2 de 7 pacientes con HEA (28.5%); subestimación en 11 de 52 casos de CDIS solitario; entre las 52 pacientes con CDIS, resección completa en 12 casos y enfermedad residual en 38 biopsias (73.07%), y entre los 33 carcinomas invasivos asociados con componente *in situ*, resección completa en 1 caso y 32 pacientes con enfermedad residual (97%).

## Discusión

La indicación de BMAV debe decidirse en el marco de un abordaje multidisciplinario, ya que se debe considerar el contexto médico, los antecedentes personales o familiares de cáncer y la ansiedad de la paciente; asimismo, el radiólogo debe evaluar la factibilidad del procedimiento y determinar la categoría ACR.

Las imágenes de categoría 4 de la clasificación ACR/BI-RADS constituyen la principal indicación para las biopsias percutáneas, que incluyen las BMAV, ya que en esos casos el valor predictivo positivo de la técnica varía entre 5 y 70 para diagnóstico de malignidad. La mayor parte de los trabajos informan que las alteraciones ACR 3 tienen un valor predictivo positivo para malignidad  $\leq 5$ ; sin embargo, si existen factores de riesgo (historia personal o familiar de cáncer de mama, imposibilidad de seguimiento) o antes de terapia de reemplazo hormonal es recomendable realizar la biopsia percutánea.

La BMAV presenta la ventaja de su menor costo en comparación con la biopsia quirúrgica a cielo abierto, además de mejor tolerabilidad, confiabilidad diagnóstica y ausencia de efectos cicatrizales. Permite mejorar el valor predictivo positivo de la biopsia quirúrgica ya que se realizan menos intervenciones por lesiones benignas. Los autores expresan que pudieron evitar las reoperaciones en numerosas anomalías ACR 4 y ACR 5 (128/170 imágenes ACR 4 y 6/35 lesiones ACR 5) y sus cifras coinciden con las de otros autores.

La subestimación histológica de la lesión es una de las principales desventajas relacionadas con este procedimiento. Se presenta cuando la biopsia percutánea detecta HEA y la biopsia a cielo abierto permite demostrar la asociación de CDIS o con menos frecuencia cáncer invasor. Existe subestimación de HEA y CDIS en 18% a 88% de casos (promedio = 50%), la cual es del 17% en microbiopsias y de 0 a 28.6% en BMAV. La cifra de 35.7% obtenida en esta serie es atribuida por los autores al reducido número de casos.

Cuando en la biopsia percutánea se detecta HEA algunos autores consideran mandatoria la biopsia quirúrgica debido a las altas tasas de subestimación; sin embargo, se han identificado algunas variables con valor predictivo para la asociación de HEA y cáncer, como la presencia de marcada hiperplasia atípica, remoción incompleta de las microcalcificaciones, antecedentes personales de cáncer en la mama contralateral e historia familiar de dicha neoplasia. Las pacientes que presentaron estas variables fueron reoperadas mientras que en los demás casos se recomendó vigilancia estricta, con repetición de la mamografía cada 6 meses y posteriormente en forma anual; de este modo, los autores del presente trabajo mantienen bajo vigilancia 12 de 19 casos de HEA que hasta el momento no mostraron modificaciones.

El término neoplasia lobulillar incluye los carcinomas lobulillares *in situ* (CLIS) y los casos de HLA, lesiones difusas y bilaterales demasiado pequeñas para su visualización radiológica, frecuentemente asociadas con otras alteraciones histológicas. Durante mucho tiempo se ha considerado al CLIS como una lesión benigna aun cuando puede ser invasor en un 20% de los casos y el riesgo existe tanto para la mama afectada como para la contralateral; asimismo, puede evolucionar hacia un carcinoma invasor de tipo lobulillar o

ductal incluso con latencias prolongadas de hasta 20 años. En consecuencia, crece la tendencia a considerar que el CLIS es una lesión preneoplásica que debe recibir tratamiento, y resulta preferible proceder a la resección quirúrgica.

Las lesiones clasificadas como ACR 3 presentan un valor predictivo positivo para malignidad  $\leq 5\%$ , por lo cual la recomendación es la vigilancia a intervalos cortos y luego crecientes, excepto en pacientes con factores de riesgo asociados en las cuales resulta más conveniente realizar la biopsia percutánea. En la población del presente estudio resultó llamativo el hallazgo de una elevada proporción de cáncer en el grupo clasificado como ACR 3. Estos resultados coinciden con informes de otros autores que encontraron casos con valor predictivo positivo cercano a 20, lo que haría aconsejable la biopsia sistemática de todas las imágenes ACR 3.

### Conclusión

En este informe los autores presentan su experiencia inicial de 318 procedimientos de BMAV, cuyos resultados confirman los de otros equipos; asimismo, expresan que esta técnica, de buena eficacia y altamente confiable, permite la remoción completa de tejido mamario con lesiones subclínicas con muy buenas condiciones de tolerabilidad para la paciente. Es recomendable que la decisión de una BMAV sea tomada en conjunto con un equipo multidisciplinario, ya que la selección debería estar basada en la clasificación del ACR. Las anomalías calificadas como ACR 4 y ACR 3 con factores de riesgo constituyen las principales indicaciones para esta técnica, pero también se emplea cada vez más para evaluar alteraciones ACR 3 sin factores de riesgo y ACR 5.

En lesiones pequeñas ( $< 1$  cm) el riesgo de subestimación es reducido, pero cuando son de mayor tamaño y no es posible la resección percutánea completa los autores recomiendan la vigilancia. En presencia de HEA se recomienda la resección quirúrgica, pero cuando se trata de HLA y CLIS el manejo óptimo no ha sido establecido.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07403005.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07403005.htm)

## 5 - Cáncer de Mama Metastásico con Localizaciones Hepáticas: Análisis de las Características Clinicopatológicas, Tratamiento y Resultados de un Registro de 500 Mujeres

Pentheroudakis G, Fountzilias G, Pavlidis N y colaboradores

Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCoG), Atenas, Grecia

[Metastatic Breast Cancer with Liver Metastases: A Registry Analysis of Clinicopathologic, Management and Outcome Characteristics of 500 Women]

Breast Cancer Research and Treatment 97(3):237-244, Jun 2006

*Identificación de factores con valor pronóstico que permiten diferenciar a las pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de mama con mayor probabilidad de obtener beneficios con terapias agresivas.*

En pacientes con cáncer de mama avanzado, la presencia de metástasis hepáticas al momento del diagnóstico se observa en 5% a 20% de los casos, y se ha considerado clásicamente como un signo ominoso asociado con medianas de supervivencia menores de 6 meses. Estos datos provienen de estudios realizados hace más de 20 años con pacientes que presentaban una elevada carga de depósitos tumorales en el hígado, con escasa reserva hepática, detectada en forma tardía y tratadas previamente con esquemas con CMF (ciclofosfamida, 5-fluorouracilo y metotrexato) o antraciclinas. En los últimos 15 años la situación se ha modificado ya que los adelantos diagnósticos y terapéuticos, al igual que los cambios

en el manejo clínico, modificaron la epidemiología y evolución de las pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de mama (MHCM). En este trabajo se presentan los resultados de un análisis retrospectivo de los registros del *Hellenic Cooperative Oncology Group* (HeCOG), en el cual se identificaron 500 pacientes con MHCM al momento de recibir quimioterapia paliativa de primera línea.

### Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con quimioterapia (QT) citotóxica, puesto que habían reunido los criterios habituales de elegibilidad, entre febrero de 1988 y noviembre de 2004. La valoración de las siembras metastásicas de acuerdo con los criterios de la OMS se utilizó para establecer la respuesta tumoral.

Fueron seleccionadas las pacientes con MHCM al iniciar la primera línea de QT paliativa y como criterios primarios de valoración se utilizaron datos epidemiológicos del tumor y de la paciente, QT de primera y segunda línea, respuesta al tratamiento, localizaciones en la progresión y tiempo hasta esta última, y las tasas de supervivencia global (SG). Asimismo, se evaluó el posible significado pronóstico para SG, por medio de análisis univariados y multivariados.

La SG se midió desde la fecha de aparición de la enfermedad con metástasis hepáticas hasta la muerte por cualquier causa y las pacientes sobrevivientes fueron registradas hasta la fecha del último contacto; asimismo, el tiempo hasta la progresión (THP) se estableció desde el momento de presentación con metástasis hepáticas hasta la progresión o muerte sin progresión. Se fijó un valor de  $p < 0.05$  para significación estadística.

### Resultados

#### Características del tumor y de las pacientes

En la base de datos del HeCOG se encontraron 1 426 pacientes durante el período analizado, de las cuales fueron incluidas 35% ( $n = 500$ ) que presentaban MHCM al recibir QT paliativa de primera línea.

La mediana de edad de esta población fue de 54.5 años al momento del diagnóstico de enfermedad metastásica, con preponderancia de mujeres posmenopáusicas. La mayor parte tenían diagnóstico de adenocarcinoma de mama invasor, tipo ductal, lobulillar o mixto ( $> 75\%$ ), con diferenciación escasa o moderada (68%); además, en más de la mitad de los casos el diagnóstico inicial demostró presencia de receptores para estrógenos o progesterona, en tumores localizados que fueron tratados con resección quirúrgica y QT citotóxica.

Los esquemas adyuvantes basados en antraciclinas se utilizaron en menos del 50% de las pacientes. Las demás fueron tratadas con combinaciones que contenían CMF o con taxanos. Las recaídas metastásicas se presentaron principalmente en mujeres en buenas condiciones (76% con puntajes de estado funcional 0-1) y fueron más frecuentes luego de intervalos libres de enfermedad (ILE) superiores a 12 meses desde el diagnóstico inicial de cáncer localizado (66% de los casos).

#### Actividad y eficacia del tratamiento

El 36% de las mujeres que recibieron la primera línea de QT fueron tratadas con combinaciones de taxanos y antraciclinas; en tanto, se utilizó uno de los dos agentes en el 88% de los casos. Entre las antraciclinas se administró doxorubicina o epirrubina y los taxanos utilizados fueron paclitaxel o docetaxel. Un 80% de las pacientes con progresión fueron tratadas con una segunda línea de QT basada en otras drogas citotóxicas, sin antraciclinas ni taxanos en el 63.5% de los casos. La tasa de respuesta general en este grupo de 500 pacientes fue de 34% para la primera línea de QT paliativa, con un 5% de respuestas completas, mientras que entre las 215 mujeres que recibieron QT de segunda línea se encontró un 16% de pacientes que respondieron y una tasa de respuesta completa del 2%. En líneas generales, el control de la enfermedad fue alcanzado en el 78% de las pacientes con la primera línea de QT y en el 67% con la segunda. No se observaron asociaciones significativas entre el tipo de agentes administrados y la respuesta.

Los datos evaluados mostraron que luego de una mediana de seguimiento de 47.5 meses habían fallecido 389 pacientes (78%) y 399 presentaban progresión (80%). Luego de la QT de primera línea se observó que las recurrencias se presentaron sólo en el hígado en

el 28% de los casos, 32% en el hígado y otras localizaciones, y 22% en otros órganos pero no en el hígado. La mediana del THP fue de 7.9 meses y resultó de 16.3 meses para la SG; así, aunque esporádicamente existieron sobrevivientes a largo plazo, con un caso inusual de supervivencia libre de enfermedad a los 111 meses, las proyecciones a 5 años para supervivencia libre de enfermedad y SG fueron 5% y 8.5%, respectivamente.

### Análisis de factores pronósticos

Se evaluó la utilidad potencial de varios parámetros como factores pronósticos de recaída o progresión y de supervivencia. Se encontró que el bajo grado histológico (1-2), buen estado funcional (puntajes de 0-1) y ausencia de diseminación metastásica extrahepática se asociaron significativamente con menor riesgo de progresión. Por su parte, el mismo análisis para riesgo de muerte demostró que los receptores hormonales positivos, la diferenciación histológica buena o moderada, el buen estado funcional de la paciente y el compromiso tumoral limitado en hígado, o en otros órganos, se asociaron con mejoras significativas en la supervivencia.

La posibilidad de muerte aumentó 33% en presencia de tumores con receptores hormonales negativos, mientras que la anaplasia o escasa diferenciación histológica se asociaron con incrementos del 52%, y del 60% si había metástasis en dos o más localizaciones aparte del hígado. Asimismo, en mujeres con peor estado funcional el riesgo de muerte aumentó 3 veces. Otros factores no mostraron valor pronóstico para progresión o muerte por cáncer de mama.

Los factores pronósticos estuvieron disponibles para evaluación sólo en 334 casos y los resultados indicaron que el riesgo de progresión es significativamente mayor para pacientes en peor estado general (puntajes de estado funcional 2-3 vs. 0-1: *hazard ratio* [HR] = 1.63, IC 95%: 1.11-2.39,  $p = 0.01$ ). También es mayor en presencia de otras localizaciones metastásicas, además del hígado (hígado y otra localización vs. hígado solo: HR = 1.37, IC 95%: 0.99-1.87,  $p = 0.05$ ; hígado y dos o más localizaciones extrahepáticas vs. hígado solo: HR = 1.96, IC 95%: 1.43-2.68,  $p < 0.001$ ) y en pacientes con antecedentes de QT adyuvante previa comparadas con quienes no la recibieron (HR = 1.27, IC 95%: 0.99-1.62,  $p = 0.05$ ).

En todo momento el riesgo de muerte fue significativamente mayor para las pacientes con peor estado funcional (puntaje 2-3 vs. 0-1: HR = 2.3, IC 95%: 1.58-3.36,  $p < 0.001$ ) y mayor número de localizaciones metastásicas (hígado y otra vs. hígado solo: HR = 1.06, IC 95%: 0.76-1.48,  $p = 0.73$ ; hígado y dos o más sitios vs. hígado solo: HR = 1.65, IC 95%: 1.19-2.26,  $p = 0.002$ ) mientras que otros parámetros no alcanzaron significación estadística.

### Discusión

Los informes disponibles acerca de la evolución de las pacientes con cáncer de mama que presentan metástasis hepáticas son desalentadores, pero su número es escaso y están desactualizados. Así, en un estudio de 1955 a 1957 se informaron medianas de supervivencia de 5 meses y recaídas con localizaciones metastásicas múltiples luego de ILE de 6.5 meses desde el diagnóstico inicial de tumor localizado.

En un trabajo realizado entre 1973 y 1980, a pesar de algunos avances en imágenes y laboratorio, se mantuvo el diagnóstico tardío, con más del 83% de pacientes que presentaban metástasis de gran volumen y se encontraban en mal estado funcional (puntajes 2-4). Sin embargo, por primera vez se observó un cierto impacto con el uso de QT sistémica activa, ya que se encontraron tasas de respuesta del 57% y una mediana de supervivencia de 14 meses; asimismo, se identificaron factores pronósticos de mejor evolución que incluyeron la baja carga tumoral, buen estado funcional, ausencia de QT previa y función hepática satisfactoria.

La epidemiología y evolución de las pacientes con MHCM se ha modificado ya que el diagnóstico de las recaídas mejoró por el seguimiento exhaustivo con examen clínico, pruebas de función hepática y ecografías cada 6 meses. Asimismo, las tres cuartas partes de la población evaluada fueron mujeres en buenas condiciones,

asintomáticas o con síntomas leves, y con metástasis hepáticas exclusivas o en un órgano adicional en el 60% de los casos. Estas características por sí mismas generan un sesgo de adelanto diagnóstico, parcialmente responsable de las mejores tasas observadas en la supervivencia libre de enfermedad, de 7.9 meses, y en la SG, de 16.3 meses.

Las tasas de respuesta objetiva encontradas, del 34% para QT de primera línea y de 16% para la segunda línea, concuerdan con lo observado en grandes ensayos en fase III y en la práctica. La mejor evolución de las pacientes podría atribuirse al diagnóstico más temprano y a los avances en las medidas de sostén, pero no puede excluirse la contribución de la QT, ya que se ha demostrado en varios trabajos la importancia de lograr la estabilización de la enfermedad para prolongar la vida y mejorar su calidad.

A diferencia de las poblaciones de estudios previos, la mitad de las pacientes evaluadas habían recibido QT adyuvante, que en < 50% de los casos fue basada en antraciclina. Al evaluar el impacto de la QT adyuvante sobre las recaídas, los autores observaron que la supervivencia libre de enfermedad de estas mujeres fue mayor de 12 meses en el 66% de los casos. También se considera que la elevada proporción de pacientes con MHCM (35%) hallada en esta serie podría expresar la efectividad diferencial de la QT adyuvante para controlar las micrometástasis ganglionares y de tejidos blandos, mayor que para las ubicadas en huesos y vísceras.

Los autores expresan que los hallazgos del presente análisis conducen a nuevas posibilidades de manejo, ya que el diagnóstico temprano de las MHCM con diseminación a un órgano único permiten plantear un manejo multidisciplinario de estas pacientes. El tratamiento quirúrgico de las metástasis reseccables asociado con una QT sistémica efectiva en pacientes seleccionadas es una estrategia terapéutica posible.

Así se justificaría una vigilancia estrecha de las mujeres con cáncer de mama por medio de tomografías computarizadas periódicas, con el objeto de permitir la detección oportuna de tumores de pequeño volumen en pacientes que podrían beneficiarse con una terapia agresiva.

Los autores comentan que sus resultados coinciden con los de otros ensayos que evaluaron pacientes con MHCM, tratadas con agente único o combinaciones de doxorubicina y paclitaxel, como parte de dos estudios en fase III de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), en los cuales se informa que 45% de las pacientes estudiadas presentaban metástasis hepáticas.

La serie evaluada presenta algunas limitaciones propias de un estudio retrospectivo; además, al incluir sólo pacientes en buenas condiciones, los autores no pudieron confirmar el valor pronóstico de la presencia de ascitis o ictericia, o de afección grave de la función hepática. Tampoco existieron datos acerca del estado tumoral para HER2 (receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2) y probablemente se haya perdido parte de la información para análisis multivariado a causa de problemas en el ingreso de los datos.

Las pacientes con MHCM han sido consideradas clásicamente como un grupo de mal pronóstico, pero se trata de una población heterogénea que se ha modificado ante los adelantos en diagnóstico y tratamiento.

La prolongación de la supervivencia es factible y del presente análisis surge la utilidad de mantener una estrecha vigilancia clínica y radiológica, lo cual permite identificar pacientes con recaídas hepáticas o sistémicas limitadas, que puedan beneficiarse de un enfoque terapéutico multimodal más agresivo. La identificación de estos casos y la diferenciación de aquellas mujeres en peores condiciones, que presentan enfermedad diseminada y alteraciones marcadas de la función hepática, permite racionalizar el tratamiento y dirigirlo a prolongar la supervivencia, aun a costa de alguna toxicidad en las pacientes del primer grupo, mientras que en el segundo grupo, los esfuerzos terapéuticos se concentran en paliar los síntomas, con menor toxicidad.



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



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/dat052/07403006.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07403006.htm)

## 6 - Sacrohisteropexia Abdominal en Mujeres Jóvenes con Prolapso Uterovaginal

Demirci F, Ozdemir I, Gul B y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynecology, Abant Izzet Baysal University, Duzce, Turquía

[*Abdominal Sacrohysteropexy in Young Women with Uterovaginal Prolapse*]

*Journal of Reproductive Medicine* 51(7):539-543, Jul 2006

*La sacrohisteropexia abdominal permite reconstituir la anatomía en forma segura, efectiva y duradera, con mínima incidencia de complicaciones, y es una buena alternativa para mujeres jóvenes que desean conservar el útero.*

El prolapso uterovaginal (PUV) es una afección ginecológica frecuente, que debe corregirse con tratamiento quirúrgico. Su aparición se relaciona con disfunción del piso pelviano, asociada con otras alteraciones de origen obstétrico como multiparidad, partos instrumentales, trabajos de parto prolongados y nacimiento de fetos de mucho peso.

Para las mujeres jóvenes con PUV que desean conservar el útero, el tratamiento representa un desafío, ya que a los objetivos quirúrgicos habituales de corregir el prolapso lo mejor posible, con efectos duraderos y función sexual normal, se suma la conservación de la función reproductiva.

Aunque se puede optar por la vía vaginal o abdominal, la técnica más utilizada es la sacrohisteropexia abdominal. Los autores informan sus resultados con este procedimiento, con malla de polipropileno, aplicado en el tratamiento de 20 pacientes jóvenes con PUV.

### Material y métodos

En el presente estudio, realizado entre noviembre de 1999 y noviembre de 2004, fueron incluidas 20 mujeres jóvenes con PUV que deseaban conservar el útero.

En todos los casos, la evaluación prequirúrgica incluyó examen físico, antecedentes uroginecológicos, registro miccional diario, prueba de la compresa (*pad test*) de 1 hora, prueba de esfuerzo con tos y estudios urodinámicos. La valoración del prolapso se realizó de acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de la Continencia, con el sistema POP-Q.

Antes y después de la cirugía se realizaron evaluaciones con una escala validada para valoración de síntomas específicos del prolapso, y su impacto en la calidad de vida (escala Likert), cuyos puntajes más bajos indican el grado de satisfacción y de ausencia de síntomas.

El procedimiento de sacrohisteropexia abdominal fue realizado bajo anestesia general por un solo cirujano, con las pacientes en posición de litotomía para permitir el acceso por vía vaginal y abdominal.

Una vez que se accedió a la cavidad abdominal por una incisión mediana infraumbilical o transversal tipo Pfannenstiel, con cateterización vesical previa, se procedió a realizar una culdoplastia de McCall, con fijación de los ligamentos uterosacros y el peritoneo de Douglas con sutura no reabsorbible. A continuación se fijó una malla de polipropileno de 2 x 10 o de 3 x 10 cm en la pared posterior del útero, con puntos separados de material no reabsorbible. Luego se incidió el peritoneo posterior hasta alcanzar el ligamento longitudinal anterior, a nivel del promontorio, donde fue fijada la malla entre S1 y S3, de acuerdo con el eje vaginal y la profundidad de la pelvis; para finalizar con el cierre del peritoneo sobre la malla, con sutura continua de reabsorción lenta. Asimismo, a fin de mantener el útero en anteversoflexión, se efectuó una plicatura de los ligamentos redondos, y también alguna técnica de corrección de la incontinencia urinaria (colposuspensión de Burch, reparación paravaginal o cabestrillo mediouretral con polipropileno); además se realizó colporrafia posterior y plástica del esfínter anal, de resultar necesario.

En la evaluación estadística, los autores utilizaron la prueba de la t pareada para comparar valores preoperatorios y posoperatorios; asimismo, se estableció un nivel de significación estadística de  $p \leq 0.05$ .

### Resultados

Las participantes tuvieron un promedio de edad de 32.4 años (24-42 años), habían tenido al menos dos partos y deseaban conservar el útero para no perder parte de sí mismas; además, 16 pacientes habían dado a luz al menos un niño macrosómico. En dos casos se habían realizado procedimientos quirúrgicos previos, con plicatura de Kelly y colporrafia anterior.

No se comprobaron lesiones vesicales ni uretrales en esta serie y las pacientes permanecieron internadas un promedio de 6.8 días (4-16 días).

En la evaluación uroginecológica se comprobó incontinencia de esfuerzo en 13 pacientes, de las cuales una presentaba inestabilidad del detrusor que persistió luego de la cirugía; en tanto, 7 mujeres mostraban síntomas de urgencia miccional, de las cuales 5 mejoraron en el posoperatorio.

La remoción de la sonda vesical se realizó al tercer día de la cirugía, pero en un caso con colposuspensión de Burch y en otro con cabestrillo de polipropileno fue necesario mantener la cateterización vesical por 7 y 10 días, respectivamente.

En 5 pacientes que presentaban incontinencia de gases los síntomas mejoraron luego de la cirugía; asimismo, en un caso que presentaba prolapso rectal e incontinencia fecal, tratada con una técnica de Ripstein, mejoró la continencia pero se mantuvieron las dificultades para defecar y la incontinencia de gases. En dos pacientes con incontinencia de gases y relaciones sexuales anales antes de la cirugía, durante el posoperatorio cesaron los episodios de incontinencia y dejaron de referir insatisfacción con las relaciones sexuales vaginales. Entre las 8 pacientes que presentaban constipación, 5 informaron haber mejorado luego de la cirugía.

Otros hallazgos en el posoperatorio fueron dolor pelviano en un caso, dispareunia en dos pacientes, molestias abdominales en dos casos y desaparición de la emisión de aire por vagina, referida por una paciente.

La estadificación POP-Q antes de la cirugía se distribuyó en 2, 8 y 10 pacientes en estadios IV, III y II, respectivamente, mientras que en el posoperatorio una paciente presentó prolapso de pared vaginal posterior estadio I. En otro caso se comprobó prolapso vaginal estadio II anterior y posterior, con recurrencia de la incontinencia urinaria de esfuerzo.

Las pacientes fueron controladas en promedio durante 25 meses (3 a 60 meses), y se comprobó buen nivel de satisfacción en las parejas sexuales; asimismo, 19 pacientes refirieron que sus relaciones sexuales mejoraron luego de la cirugía, mientras que 3 informaron dispareunia, y las dos participantes que mantenían relaciones anales comunicaron haberlas abandonado luego de la cirugía. Los puntajes de los cuestionarios acerca de calidad de vida y síntomas de prolapso fueron significativamente mejores ( $p < 0.001$ ) en el posoperatorio.

### Discusión

Entre los numerosos procedimientos propuestos para el manejo de pacientes jóvenes con PUV que desean conservar el útero se encuentran la técnica de Manchester, la fijación a estructuras pélvicas o a la pared abdominal, histeropexia sacroespinal, histeropexia por laparoscopia y sacrohisteropexia abdominal.

La técnica de Manchester consiste en el acortamiento y sutura de los ligamentos cardinales y uterosacros, acompañada de la amputación total o parcial del cérvix; pero se asocia frecuentemente con recurrencia del prolapso, dismenorrea, dispareunia, aumento de pérdidas gestacionales y disminución de la fertilidad. Por su parte, la histeropexia sacroespinal transvaginal presenta la ventaja de acarrear menor tiempo quirúrgico y menos dolor posoperatorio, pero por la cercanía de los nervios ciático y pudendos y vasos puede asociarse con dolor en nalgas y miembros inferiores y con hemorragias.

En tres trabajos presentados sobre esta técnica se informó una lesión rectal, reparada sin secuelas, y partos vaginales posteriores en varios casos; así, en dichos trabajos se estableció que la sacrohisteropexia transvaginal evita las recurrencias, reduce la fertilidad y la dispareunia, al tiempo que insume menor tiempo quirúrgico y de recuperación que las técnicas por vía abdominal. Sin embargo, al comparar pacientes operadas con esta técnica con otras manejadas con histerectomía vaginal y colpopexia sacroespinal no se encontraron diferencias significativas en las tasas de satisfacción de las pacientes ni en el éxito subjetivo y objetivo del tratamiento, salvo

para el grado de hemorragia y el tiempo operatorio, menores para la histeropexia sacroespinosa. En consecuencia, los autores consideraron que la efectividad de esta técnica quirúrgica hace que no sea necesario incluir la histerectomía vaginal en el tratamiento del PUV.

La utilización de la laparoscopia para el tratamiento de mujeres jóvenes con PUV ha sido descrita recientemente y se comunicó que 16% de las pacientes (7 casos) debieron ser reoperadas por recurrencia del prolapso, mientras que en un caso se produjo una lesión por laceración de la arteria uterina que requirió conversión a laparotomía. Aunque los resultados obtenidos con la histeropexia laparoscópica son prometedores, aún se debe valorar el seguimiento a largo plazo.

Durante el procedimiento no se presentaron hemorragias ni lesiones; sin embargo, otros centros refirieron un 3.3% de hemorragias que no requirieron transfusiones. Asimismo, en el presente estudio se presentó retención urinaria transitoria en 2 pacientes, atribuible al procedimiento antiincontinencia, mientras que otros trabajos informaron esta complicación en 6.6% de los casos, en pacientes tratadas con la operación de Burch. El prolapso de paredes vaginales anterior y posterior se presentó en el posoperatorio en una paciente (5%) que había sido tratada con colporrafia posterior y reparación paravaginal, lo que es atribuido por los autores al fracaso de la reparación del defecto vaginal, ya que se produjo en el posoperatorio inmediato. Se mencionan los resultados de otros investigadores que informan un 3.3% de recurrencia clínica del prolapso, con necesidad de retratamiento quirúrgico; asimismo, otro grupo describe un procedimiento nuevo, denominado genitocolpopexia sacra retroperitoneal abdominal, y refiere que resultó exitosa en el tratamiento de más del 95% de sus pacientes.

Los puntajes posoperatorios de las evaluaciones de calidad de vida y síntomas de prolapso señalan que los buenos resultados de la técnica evaluada en el presente trabajo son tanto subjetivos como objetivos.

Aunque se informaron embarazos exitosos luego del tratamiento quirúrgico del PUV en mujeres jóvenes, entre las participantes de este estudio no se produjo ningún caso ya que la mitad de ellas ya tenía una ligadura tubaria y las restantes no expresaron deseos de embarazo.

Los autores expresan que la sacrohisteropexia abdominal condujo a buenos resultados en más del 95% de los casos con una mínima proporción de complicaciones y morbilidad; asimismo, coinciden con otros centros en considerar preferible la vía abdominal. Este abordaje permite obtener mejores resultados anatómicos y funcionales, más duraderos y brinda un mejor soporte a la pared vaginal anterior por medio de una técnica de Burch o una reparación paravaginal durante el mismo acto quirúrgico.

Como conclusión, consideran que el PUV en mujeres jóvenes que desean conservar el útero puede tratarse en forma efectiva y segura por medio de la sacrohisteropexia abdominal, puesto que permite lograr una buena y duradera restauración anatómica, normalizar el eje vaginal y mejorar la función sexual. Estos beneficios se alcanzan con excelentes tasas de éxito y mínimas complicaciones.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07403007.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07403007.htm)

## 7 - Desarrollo de un Programa de Investigación en Salud Pública para el Cáncer de Ovario

Eheman C, Peipins L, Saraiya M y colaboradores

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, EE.UU.

[Development of a Public Health Research Program for Ovarian Cancer]

*Journal of Women's Health* 15(4):339-345, May 2006

*Su detección temprana con recursos diagnósticos de eficacia comprobada permitirá efectuar tratamientos curativos y en los casos en que no se logre el objetivo habrán de paliarse los síntomas para mejorar la calidad de vida.*

De las 19 000 mujeres a quienes se diagnosticó cáncer de ovario (CO) en el año 2000, dos tercios ya se encontraban en etapas tardías de la enfermedad, situación que implica una supervivencia del 29% a 5 años. Por el contrario, las tasas de supervivencia cuando el CO se halla en estadio local o regional oscilan entre 68% y 93%, respectivamente.

La proporción tan elevada que corresponde a los descubrimientos tardíos obedece a una combinación de varios factores, entre los cuales se cuentan las características biológicas de la neoplasia, la falta de estudios de pesquisa que hayan probado ser efectivos para la población promedio, y la ausencia de síntomas o bien la presencia de manifestaciones inespecíficas que tienen lugar en las etapas iniciales de la evolución. Sin recursos eficaces para detección, deberían ser identificados otros medios para reducir esta incidencia tan importante.

Para orientar el desarrollo de actividades relacionadas con el CO dentro de las agencias estatales estadounidenses dedicadas a la prevención y el control de enfermedades, en 2000 se llevó a cabo una reunión de expertos destinada a delinear las necesidades más urgentes de la salud pública vinculadas con la prevención, la detección temprana y el tratamiento.

Una nueva reunión se realizó dos años más tarde, dedicada especialmente al análisis de las ventajas de la ecografía, con particular enfoque hacia la capacidad de este recurso para diferenciar masas ováricas benignas de las potencialmente malignas. Se debatió sobre los problemas representados por las siguientes preguntas: ¿qué factores influyen la percepción del riesgo y el comportamiento de la pesquisa?, ¿cuáles son los caminos a seguir para el diagnóstico del CO?, ¿reciben las mujeres los tratamientos quirúrgico y radioterapéutico óptimos?, ¿reciben las mujeres afectadas por esta enfermedad la atención debida?

### *Factores que influyen sobre la percepción del riesgo y el comportamiento de la pesquisa*

La pesquisa de mujeres asintomáticas con riesgo de padecer CO mediante los métodos disponibles (ecografía y antígeno CA-125) no demostró eficacia y por lo tanto no se la recomienda. Los ensayos clínicos en curso y el asesoramiento genético son aconsejables para mujeres con antecedentes familiares de cáncer sugestivos de mutación genética, tales como BRCA-1 o BRCA-2.

A pesar de que la literatura muestra una asociación positiva entre antecedentes familiares y comportamiento de la pesquisa, varios estudios recientes hallaron que las mujeres que percibían encontrarse en riesgo y a la vez tenían elementos sugestivos en la pesquisa, no fueron las que presentaban el riesgo verdadero más alto. Además, muchas de quienes parecen más vulnerables y propensas a contraer CO pueden no ser aconsejadas a someterse a evaluaciones clínicas periódicas.

Uno de los objetivos que se proponen los investigadores es indagar sobre el modo en que las mujeres llegan a percibir que podrían encontrarse en riesgo de enfermarse, como paso previo e imprescindible para que se afilien a programas preventivos y de pesquisa.

Se delineó un programa que se llevará a cabo con 2 000 mujeres afiliadas a un sistema de medicina gerencial. Se proyectan entrevistas

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

telefónicas para interrogar sobre antecedentes familiares referidos al cáncer, riesgo percibido, preocupación por padecer la enfermedad, ansiedad, experiencias personales con familiares o amigos portadores de neoplasias y la predisposición a incorporarse a la pesquisa. Si ya se encuentran en la cohorte, está estipulado registrar el modo en que la cumplen.

Se realizará una nueva entrevista de características similares a la inicial al cabo de 1 año. Los resultados de esta investigación podrían tener repercusiones para estimular el empleo apropiado de la pesquisa y para informar sobre los esfuerzos que se realizan en el campo educativo y de las comunicaciones, para incrementar la eficacia de la pesquisa y reducir las preocupaciones de las mujeres con riesgo medio y elevado.

### **Caminos y modelos primarios para el diagnóstico de CO**

La demora en el diagnóstico de CO se atribuye a la ausencia de síntomas, a que las manifestaciones en las etapas iniciales son indefinidas y a demoras de los médicos por no haber considerado el CO entre los diagnósticos diferenciales. Los síntomas iniciales pueden ser poco elocuentes, en apariencia no vinculables a un CO, ni siquiera referidos al área ginecológica. Por esa razón, la paciente puede transitar por numerosas pruebas diagnósticas antes de que se piense en esta neoplasia.

Se desconocen cuáles son los algoritmos diagnósticos empleados en primera instancia por el médico tratante. Se infiere que probablemente varían según la edad, factores de riesgo, tipo de síntoma relatado, la especialidad del profesional que tuvo a su cargo la primera visita y tal vez aspectos vinculados con la cobertura del sistema de salud al que la enferma está afiliada. Se sabe que algunas mujeres son sometidas a cirugía innecesariamente con una finalidad diagnóstica y, según creen los autores, las pautas de seguimiento acordadas por consenso deben propender a evitarla.

Dicen al respecto que si mediante una operación se establece el diagnóstico de CO, la especialidad del cirujano actuante puede afectar la calidad de la estadificación, la realización de procedimientos para citorreducción quirúrgica y finalmente el tiempo de supervivencia libre de enfermedad.

A los efectos de descubrir si intervenciones tales como pautas médicas, el material educativo y otras acciones podrían reducir significativamente el tiempo que media hasta el diagnóstico, a la vez que detectar el cáncer en etapa más temprana o mejorar la evaluación quirúrgica, se requiere mayor información acerca de los síntomas informados y el proceso diagnóstico habitual.

Un componente específico del algoritmo diagnóstico es el manejo de las masas ováricas. Un estudio en curso investigará sobre los hallazgos clínicos que podrían emplearse por parte de los clínicos para diferenciar de forma más eficaz las mujeres con masas potencialmente malignas que requieren cirugía inmediata, de aquellas con lesiones benignas. En una organización de medicina gerenciada, el objetivo de este estudio es investigar los síntomas que lleven al diagnóstico de una masa ovárica, las características radiográficas con mayor probabilidad de ser malignas y los algoritmos diagnósticos que se siguieron con más frecuencia. Se registrarán las historias clínicas, los estudios por imágenes y los protocolos operatorios de una cohorte de mujeres de más de 40 años con masas ováricas evidentes en la ecografía. A partir de la información que se obtenga, los investigadores establecerán la prevalencia, características, síntomas y manejo diagnóstico de las masas benignas en comparación con las malignas.

En forma complementaria se proyecta estudiar las relaciones entre pacientes, proveedores de atención médica y características del centro hospitalario en relación con el diagnóstico, estadificación y tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario.

Los objetivos de este trabajo son: emplear los datos de la medicina gerenciada para describir y evaluar las relaciones entre las características de las pacientes, de los proveedores, de los procedimientos diagnósticos, comorbilidades, y modelos que lleven al diagnóstico de CO, y examinar la influencia de la especialidad del proveedor, de las características tumorales y los procedimientos de estadificación y la extensión quirúrgica sobre la morbilidad y la supervivencia. Se trata de un estudio retrospectivo que comenzó 9 meses antes del diagnóstico y finaliza al cabo de los 3 años del diagnóstico.

Los autores de la investigación creen que los resultados que oportunamente obtengan mejorarán la comprensión de los síntomas y de la atención que lleven al diagnóstico de CO.

### **¿Reciben las mujeres el tratamiento quirúrgico y quimioterápico óptimo?**

Debido a que tantos CO se diagnostican cuando se encuentran en etapas avanzadas de su evolución, el empleo de técnicas quirúrgicas y quimioterapéuticas es crítico para mejorar la supervivencia.

Sobre la base de pautas dictadas por agencias gubernamentales dedicadas a aquéllas, es posible estudiar por comparación si las mujeres con CO reciben los tratamientos estándar y si los centros de atención se han apartado de ellos. Además hasta se puede, en esta última situación, indagar sobre los factores que influyeron para que ello ocurriera, por ejemplo, edad de las pacientes, raza, nivel socioeconómico o tipo de cobertura y características vinculadas al hospital y al proveedor asistencial.

El estudio a que se hace referencia se llevó a cabo entre 1997 y 2000, en los estados de Maryland, Nueva York y California. Los resultados preliminares muestran que las mujeres en su mayoría eran blancas no latinas, y que superaban los 60 años. Casi todas eran portadoras de carcinomas y el estadio era IV. Al finalizar el período de seguimiento permanecían vivas 55% de ellas. Crean los autores que los resultados finales serán la clave para mejorar la atención de pacientes con CO.

### **¿Reciben las pacientes la atención óptima al final de sus vidas?**

Debido a que tantas mujeres con CO han de morir a causa de la enfermedad, es necesario mejorar la calidad de la supervivencia y aliviar el dolor que fatalmente se produce en esta etapa, tanto para beneficio de la propia enferma como de su entorno familiar. Se emplea comúnmente la quimioterapia con criterio paliativo a los efectos de reducir los síntomas de quienes padecen CO recurrente o refractario.

Los estudios preliminares muestran que los médicos tratan insuficientemente el dolor. Se llevó a cabo un estudio al respecto en el ámbito de la medicina gerenciada, consistente en un análisis retrospectivo de pacientes que fallecieron entre 1995 y 2000, en el que se consideraban los 6 meses que precedieron al deceso. Se espera contar con los resultados en un futuro próximo.

### **Conclusiones**

La posibilidad de intervenir con la intención de mejorar la detección temprana, el tratamiento y la calidad de vida en casos de cáncer ovárico no está todavía definida, por lo cual los autores estiman que se requieren nuevas investigaciones para establecer los mejores algoritmos. Hasta el momento se sabe a ciencia cierta que los factores a ser considerados para lograr el objetivo propuesto son la percepción del riesgo por parte de las mujeres que potencialmente pueden enfermarse, los síntomas que con más probabilidad se pueden presentar, los modelos para el diagnóstico de certeza, la elección del tratamiento óptimo y la asistencia en los momentos finales de la vida.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/dat052/07403008.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat052/07403008.htm)