

# 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 SIIIC 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 - Síndrome de Anovulación Crónica Hiperandrogénica y Trastornos Psíquicos

Fernandes C, de Azevedo L, Peixoto S, Ferreira J

Faculdade de Medicina do ABC, San Pablo, Brasil

[Síndrome da Anovulação Crônica Hiperandrogênica e Transtornos Psíquicos]

Revista de Psiquiatria Clínica 33(3):145-151, 2006

Revisión del síndrome de ovarios poliquísticos: aspectos etiopatogénicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos.

El síndrome de anovulación crónica hiperandrogénica se conoce también como síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) o de Stein y Leventhal. En la actualidad se lo reconoce como un síndrome metabólico que incluye hiperinsulinemia, hiperlipidemia o diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular (ECV), además de alteraciones ya conocidas como hiperandrogenismo, hirsutismo/acné, anovulación, obesidad, aspecto poliquístico de los ovarios y mayor riesgo de adenocarcinoma de endometrio. Tiene una prevalencia de 5% a 10% en las mujeres en edad reproductiva. Las manifestaciones clínicas como el hirsutismo, las alteraciones menstruales, la infertilidad y la obesidad afectan la autoestima y conducen a la falta de autoconfianza, ansiedad y depresión.

En cuanto a su etiología, hasta la actualidad no se conoce un solo factor responsable del origen del SOP pero se admite un origen genético, multigénico y modulado por factores ambientales. Algunos investigadores sugieren que el origen residiría en la función ovárica, mientras que otros se refieren a alteraciones en la función suprarrenal o hipotalámica. La explicación más ampliamente aceptada en la actualidad señala que el origen es metabólico como consecuencia de la resistencia a la insulina pero, al poseer un cuadro clínico muy heterogéneo, los investigadores estiman que un espectro de varios desórdenes causa el SOP.

### Aspectos clínicos

#### Manifestaciones clínicas características

*Relacionadas con la oligoovulación/anovulación.* Sus consecuencias son la infertilidad (presente en 70% de las mujeres afectadas y el SOP es responsable del 30% de los casos de las pacientes no fértiles) y las alteraciones menstruales (70% de las mujeres afectadas). En general, las menstruaciones aparecen a intervalos de 31 días (espaniomenorrea/amenorrea) con estimulación aislada del estradiol sobre el endometrio sin oposición de la progesterona y, por ende, pueden presentarse hiperplasias endometriales. Cuando hay privación estrogénica, las menstruaciones son más duraderas y de mayor volumen.

*Asociadas al hiperandrogenismo.* Hay un amplio espectro de manifestaciones, desde acné, seborrea e hirsutismo hasta los cambios andrógenos del aspecto corporal como la disminución de la cadera, que se ven influenciadas por la raza.

*En relación con la poliquistosis ovárica.* Se observa espesamiento del compartimiento tecaestromal, cúmulo de folículos quísticos en la cortical ovárica y mayor densidad de la cápsula ovárica; por lo tanto, los ovarios se presentan aumentados y pueden palparse bimanualmente. Estos hallazgos se confirman con ultrasonido de los ovarios cuando se presentan con volumen mayor de 10 ml y con 12 o más folículos en cada uno (miden de 2 mm a 9 mm de diámetro).

*Relacionadas con la obesidad.* Cerca del 65% de las mujeres con SOP tienen un índice de masa corporal (IMC) mayor de 27. Por lo general, la distribución de grasa es abdominal (visceral) y se asocia

con alteraciones metabólicas (hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa). La obesidad también puede facilitar las alteraciones metabólicas, como la resistencia a la insulina, que se observa con su reducción y la normalización de los ciclos menstruales luego de la pérdida de peso.

*Asociadas a la acantosis (Acanthosis nigricans).* Son manchas en la piel de color marrón oscuro, aterciopeladas, elevadas, en las áreas de flexión del cuerpo como las axilas, la cara lateral del cuello, la región inguinocrural y la vulva. Se asocian fuertemente con la resistencia a la insulina y resultan de la estimulación de esta hormona sobre la capa basal de la epidermis.

*Relacionadas con el síndrome metabólico.* Se conoce también como síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X y se caracteriza por un conjunto de signos clínicos asociados con la resistencia a la insulina. Los criterios diagnósticos abarcan obesidad abdominal, aumento de la presión arterial, incremento del nivel de triglicéridos, descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, alteración de la glucemia en ayunas o de la prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa de 2 horas o ambas. Se considera síndrome metabólico cuando se verifican por lo menos 3 de estos 5 criterios diagnósticos. Entre las mujeres con SOP, su prevalencia es de 43% a 46% y la resistencia a la insulina cumple un papel importante en la fisiopatología de este síndrome.

#### Trastornos psíquicos del SOP

Es difícil saber si los trastornos psíquicos de las mujeres con SOP se deben a una acción primaria de los esteroides sexuales crónicamente aumentados que actúan a nivel cerebral y alteran la neurotransmisión o si aparecen como reacción a las manifestaciones sintomáticas de la enfermedad, como el hirsutismo, las irregularidades menstruales, la infertilidad y la obesidad; es posible que los dos mecanismos influyan. Los efectos primarios cerebrales de los esteroides sexuales también alteran a nivel cerebral el número de receptores de los neurotransmisores, modifican la sensibilidad a las condiciones endógenas y exógenas y causan trastornos en el estado de ánimo. Por lo tanto, los mayores niveles de andrógenos han sido relacionados con estos trastornos.

En un estudio reciente se compararon los estados de ánimo negativo de las pacientes con SOP con los de las mujeres sanas y se examinó la relación entre el estado de ánimo negativo y los andrógenos. Luego de controlar el IMC, dado que la obesidad y el sobrepeso podrían influir en este aspecto, los autores evaluaron la depresión, la ira, la ansiedad y la agresividad en los grupos, y las puntuaciones individuales se compararon con los valores normales. Los resultados indicaron que el grupo de mujeres con SOP presentaba mayor depresión, aun cuando se consideró la varianza relacionada con la sintomatología física (hirsutismo, acné, alteraciones menstruales e infertilidad).

La segunda posibilidad residiría en que los trastornos psíquicos del SOP son consecuencia de varios aspectos sintomáticos del síndrome que causarían una carga emocional significativa e influirían sobre la identidad femenina y la conducta de las mujeres afectadas. Por lo general, el SOP se presenta en la edad en que tener pareja, actividad sexual y casarse son importantes; sus manifestaciones sintomáticas causarían trastornos emocionales profundos. Los síntomas más perturbadores son el hirsutismo, las irregularidades menstruales y la infertilidad, que en este grupo provocan una menor expresión de feminidad y sentimientos distintos.

Varios estudios también llegaron a la conclusión de que las alteraciones sintomáticas del SOP parecen tener un efecto considerable respecto del surgimiento de las alteraciones psíquicas, que comprometen la calidad de vida y merecen más atención en la práctica médica y en la investigación clínica.

### Aspectos diagnósticos y terapéuticos

El SOP tiene un diagnóstico eminentemente clínico y varios factores contribuyen a dificultarlo (heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, variación a largo plazo, indefinición). En una reunión auspiciada por la *European Society of Human Reproduction and Embryology* y la *American Society for Reproductive Medicine* fueron establecidos los criterios actuales. Se determinó que deben estar presentes por lo menos 2 de las 3 condiciones siguientes: espantomenorrea o amenorrea, hiperandrogenismo clínico, según los resultados de laboratorio o ambos y ovarios poliquísticos definidos por ultrasonido. Además de estos criterios se deben excluir otras condiciones clínicas que puedan causar anovulación crónica y exceso de andrógenos, como hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, trastornos de la tiroides, síndrome de Cushing y tumores ocultos productores de andrógenos.

Si el hiperandrogenismo no se detecta clínicamente se deben valorar los andrógenos en pruebas de laboratorio. Desde el punto de vista práctico se prefiere determinar el índice de testosterona libre (ITL) con la fórmula  $ITL = Tt \times 100/SHBG$ . También se debe establecer la resistencia a la insulina, principalmente en las mujeres obesas, y analizar el perfil de lípidos para efectuar medidas preventivas generales y farmacológicas que disminuyan el riesgo de diabetes tipo 2 y de ECV en esta población. Para diagnosticar resistencia a la insulina, el método más práctico y económico consiste en la medición de la relación entre glucemia e insulinemia en ayunas, que confirma la presencia de resistencia a la insulina cuando es menor de 4.5, con valores predictivos positivos y negativos en las mujeres obesas de 87% y 97%, respectivamente. Por su parte, el perfil lipídico se evalúa con las mediciones del colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja y alta densidad y nivel de triglicéridos. No debe olvidarse la evaluación psicológica de las mujeres con SOP para auxiliar en una orientación terapéutica futura.

La terapia no farmacológica para el SOP comprende medidas relacionadas con cambios en el estilo de vida, es decir, orientación dietaria, ejercicios físicos y psicoterapia de apoyo. La pérdida de peso de por lo menos 5% reduce la resistencia a la insulina y, por ende, restaura la ovulación, disminuye el hiperandrogenismo y el riesgo de diabetes tipo 2 y de ECV. Por su parte, los ejercicios físicos disminuyen de manera efectiva la resistencia a la insulina, el riesgo de ECV y mejoran la autoestima. El apoyo psicológico en grupo e individual es muy importante para las mujeres con SOP.

Por otro lado, el objetivo de la terapéutica farmacológica consiste en suprimir la producción excesiva de andrógenos y corregir sus consecuencias, restaurar la función ovulatoria, regular los ciclos menstruales, proteger el endometrio y reducir los riesgos a largo plazo de diabetes mellitus tipo 2 y ECV.

La supresión de la producción excesiva de andrógenos se realiza con más frecuencia por medio de anticonceptivos hormonales orales combinados (AHOC). Si se detecta resistencia a la insulina se asocian los estimulantes de la acción insulínica. Además de los AHOC, para el hirsutismo se pueden utilizar sustancias bloqueantes de la actividad androgénica periférica (antiandrógenos) y tratamiento local a nivel cosmético. Uno de los antiandrógenos más utilizados es la espironolactona, y otras drogas que también se emplean con este objetivo incluyen acetato de ciproterona en esquema secuencial invertido o asociado al etinilestradiol como AHOC, flutamida y finasteride. Para restaurar la fertilidad se utiliza el citrato de clomifeno y los estimuladores de la sensibilidad a la insulina incluyen metformina, rosiglitazona y pioglitazona.

### Conclusión

Las mujeres con SOP presentan problemas psicológicos y psicosociales significativos causados posiblemente por las alteraciones hormonales y sus síntomas propios como el hirsutismo, las alteraciones menstruales y la infertilidad, que provoca cambios en la conducta. Además de un tratamiento clínico efectivo, concluyen los autores, es importante una evaluación psicológica cuidadosa para lograr una mejoría de la calidad de vida de esta población.

## 2 - Características Inmunitarias, Endocrinas y del Estado de Salud de las Madres con Depresión Posparto

Groer M, Morgan K

University of South Florida College of Nursing, Tampa; University of Tennessee College of Nursing, Knoxville, EE.UU.

[*Immune, Health and Endocrine Characteristics of Depressed Postpartum Mothers*]

*Psychoneuroendocrinology* 32(2):133-139, Feb 2007

*Las mujeres con depresión posparto pueden presentar trastornos de la regulación del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal y disminución de la inmunidad celular.*

La depresión posparto se caracteriza por estado de ánimo deprimido que puede cursar con ansiedad, trastornos del sueño y del apetito, falta de energía, sentimientos de culpa y disminución de la concentración. En general, se observa dentro de los primeros 6 meses del parto en el 10% a 15% de las mujeres. Los factores que predisponen a esta alteración incluyen el antecedente de síndrome premenstrual, depresión, sucesos estresantes y depresión posparto, entre otros. Entre los factores etiológicos sociales se menciona la relación marital inadecuada, la falta de apoyo, la primiparidad y la multiparidad, en especial si los intervalos entre los embarazos fueron breves. Asimismo, la pobreza duplica el riesgo de presentar depresión posparto.

Aparentemente, la etiología del trastorno es heterogénea. Se postula la existencia de una interacción compleja entre las hormonas, los neurotransmisores y el medio ambiente. Las hipótesis actuales más preponderantes abarcan: 1) las deficiencias dietarias, los trastornos metabólicos o ambos, 2) las alteraciones de los niveles de biopterina/neopterina, 3) la anemia por déficit de hierro, 4) los trastornos tiroideos, 5) los cambios rápidos de los niveles hormonales luego del parto, 6) los cambios hormonales y de los ritmos circadianos y 7) los trastornos del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal (HHS) y los mecanismos inflamatorios.

Según los datos existentes, no habría relación entre los niveles séricos de cortisol y la depresión posparto. No obstante, en pocos casos se midieron los niveles de cortisol libre y en algunos estudios se halló que los niveles plasmáticos de esta hormona reflejan el 90% que se une a la globulina fijadora específica. El cortisol sólo es activo en su forma libre, que puede medirse más adecuadamente en orina o saliva. Harris y col. (1994) no hallaron asociación entre los niveles salivales de cortisol y el estado de ánimo luego del parto. Ehler y col. (1990) informaron que los niveles salivales matutinos de la hormona eran elevados durante los días 1 a 5 luego del parto en mujeres con tristeza posparto. No obstante, este trastorno es un fenómeno diferente de la depresión, habitual y autolimitado.

Se sugirió que el hipercortisolismo presente en las últimas etapas del embarazo puede ocasionar supresión suprarrenal posparto luego de la disminución de los niveles de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) producida por la placenta durante el parto. El aumento de los niveles de CRH placentaria en el embarazo suprime la producción hipotálamica de la hormona y disminuye su cantidad de receptores hipotálamicos. Esto resulta en la disminución de la liberación de cortisol. Las mujeres con tristeza o depresión posparto presentarían una supresión mayor que la habitual. En las pacientes susceptibles, la disminución de la respuesta a la CRH podría continuar, lo que resultaría en un estado hipoadrenérgico exacerbado aún más por la disminución del nivel de estradiol luego del parto. Se propuso que la supresión del eje HHS es un factor etiológico de trastornos del estado de ánimo luego del nacimiento.

En coincidencia, se halló que las mujeres con tristeza o depresión posparto mantienen la disminución de la respuesta de la adrenocorticotrofina a la CRH durante un período más prolongado en comparación con las pacientes eutímicas. No obstante, los niveles de cortisol en ambos grupos no difirieron significativamente. Kammerer y col. observaron niveles inferiores de cortisol entre las mujeres con depresión posparto en comparación con el grupo de referencia, aun-

que estos resultados no concuerdan con lo hallado en otros trabajos.

Los cambios inmunes característicos de la depresión posparto están potencialmente relacionados con el eje HHS. Maes y col. (2006) observaron niveles séricos de interleuquina (IL) 6 y de antagonista del receptor de la IL-1 significativamente elevados al final del embarazo y durante las primeras etapas posteriores al parto. Estos niveles se correlacionaron de manera positiva con los síntomas depresivos y ansiosos, lo que sugirió la presencia de activación de monocitos y macrófagos. Además, Maes y col. (2004) informaron que la respuesta neuroinmunitaria de las mujeres primíparas era cuantitativamente y cualitativamente diferente de la observada en multiparas. Las primeras presentaban niveles más elevados de ansiedad y cambios del sistema inmune y de los niveles de prolil endopeptidasa sérica. Esta enzima interviene en el procesamiento de diferentes neuropéptidos activos y sus concentraciones se correlacionarían con el nivel de ansiedad y la presencia de depresión posparto. Asimismo, se halló una correlación negativa entre la actividad de la prolil endopeptidasa y los niveles de cortisol luego de realizar la prueba de supresión de la dexametasona.

Muchos estudios demostraron asociaciones entre las hormonas del estrés, la depresión y la función inmune. En general, se acepta que el aumento de los niveles de hormonas del estrés actúa sobre los receptores específicos de células inmunitarias para activar macrófagos, inhibir la actividad de las células T *helper* tipo 1 (Th1) y activar la vía de las células Th2. No obstante, el período posparto tiene características particulares relacionadas con el eje HHS y la depresión puede manifestarse de manera diferente en comparación con lo observado en otras etapas de la vida. En el presente estudio se evaluaron las relaciones entre la depresión, el eje HHS y la inmunidad.

### Pacientes y métodos

El presente análisis se efectuó sobre la base de datos obtenidos de un estudio sobre estrés e inmunidad en mujeres con depresión posparto. El propósito fue evaluar a las mujeres con niveles significativos de depresión según los resultados del *Profile of Mood States Depression* a las 4 a 6 semanas posparto y comparar los resultados con los de las pacientes sin depresión. Se compararon las características demográficas, endocrinas, inmunitarias, anímicas, el nivel de estrés y el estado de salud entre las madres depresivas y aquellas sin depresión.

Para evaluar la presencia de síntomas de infección desde el parto se empleó la *Carr Infection Symptom Checklist* (Carr SCL), en tanto que la *Perceived Stress Scale* (PSS) se utilizó para validar las cogniciones y emociones relacionadas con el nivel de estrés percibido. Asimismo, se aplicó el *Inventory of Small Life Event* para estimar la presencia de sucesos positivos o negativos experimentados desde el parto. Para evaluar el estado de ánimo se utilizó la escala *Profile of Mood States* (POMS), cuyos resultados permitieron dividir a las participantes según la presencia o ausencia de depresión. La *Infant Symptom Checklist* (*Infant SCL*) fue empleada para detectar la presencia y frecuencia de síntomas de las enfermedades habitualmente observadas en los recién nacidos. Por último, el sueño se evaluó mediante la *Epworth Sleepiness Scale*.

Para realizar las determinaciones necesarias se recolectaron muestras matutinas de saliva y sangre. Se midieron los niveles de IL-6, de IL-10, interferón (IFN) gamma, prolactina y anticuerpos contra el antígeno de la cápsida viral del virus Epstein-Barr (VCA EBV).

### Resultados

Participaron 199 madres que habían dado a luz en las 5.3 semanas previas en promedio en el momento de tomar las muestras. Se clasificó a las participantes según el puntaje de la escala POMS y, como resultado, se conformó un grupo de 25 madres depresivas. Estas mujeres eran más jóvenes, amamantaban a sus hijos con menor frecuencia y tenían ingresos más bajos y más probabilidades de ser fumadoras en comparación con aquellas sin depresión. En cuanto a otros factores demográficos y características del parto, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Las madres depresivas refirieron pesos de sus hijos al nacer significativamente menores y nivel superior de estrés, disforia y sucesos vitales negativos. Además, informaron trastornos de salud con ma-

yor frecuencia, presentaron puntajes más elevados en las escalas de disforia y niveles superiores de somnolencia. En cuanto a la Carr SCL y la *Infant SCL*, los puntajes correspondientes a las madres depresivas fueron significativamente superiores. Este grupo también presentó niveles salivales significativamente inferiores de cortisol. No obstante, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones séricas de cortisol entre ambos grupos. Tampoco se verificó una correlación entre los niveles séricos y salivales de la hormona. Las madres depresivas mostraron niveles séricos inferiores y menor producción de IFN-gamma en cultivos *ex vivo*, que disminuyó los índices IFN-gamma/IL-10. Los niveles séricos de IL-6 fueron 3 veces más elevados entre las mujeres depresivas. No obstante, este valor no resultó significativo debido a su gran variabilidad. Los niveles séricos de prolactina de las madres depresivas fueron inferiores en comparación con los de las madres no depresivas. Se observó una correlación inversa entre el puntaje de la escala POMS y estos niveles, aun al tener en cuenta el grado de lactancia materna. Los títulos de anticuerpos contra el VCA EBV fueron levemente superiores en las madres depresivas.

### Discusión

De acuerdo con los resultados del presente trabajo, las madres con puntaje elevado en la escala POMS no presentaron diferencias demográficas en comparación con aquellas incluidas en otros estudios. La incidencia hallada de depresión posparto fue del 10% y este cuadro se asoció con menor peso al nacer. El hecho de que las madres deprimidas refieran más síntomas de enfermedad en sus hijos sugiere mayor nivel de vulnerabilidad en estos niños. Además, los niños nacidos de madres depresivas presentan niveles basales de cortisol más elevados, que indican la presencia de un eje HHS más reactivo. Asimismo, esto puede deberse al cuidado de rutina y prevención inadecuados brindados por las madres depresivas.

En coincidencia con lo informado en estudios previos, las madres con depresión posparto presentaron niveles más elevados de estrés, ansiedad y sucesos vitales significativos. Asimismo, refirieron mayor somnolencia diurna y fatiga y mostraron síntomas de infección con más frecuencia en comparación con las madres no depresivas. Debido a que los datos fueron aportados por las participantes, es posible que la depresión haya provocado una sobrestimación negativa de las percepciones. Según las autoras, son necesarios estudios adicionales al respecto.

El hallazgo de niveles reducidos de cortisol salival en las madres depresivas sugiere la disminución del nivel de cortisol libre biológicamente activo ante la presencia de depresión posparto. En el futuro deberían evaluarse los índices de cortisol libre y unido a proteínas. El aumento de los niveles séricos de cortisol presente en las últimas etapas del embarazo continúa durante varias semanas luego del parto. Aparentemente, la respuesta del eje HHS al estrés es menor durante el embarazo y el período posparto. La disminución de los niveles salivales de cortisol libre en las madres con depresión posparto refleja la alteración de los mecanismos fisiológicos normales.

El hiper cortisolismo del embarazo y posparto puede disminuir la sensibilidad a la retroalimentación del cortisol a nivel hipotalámico-hipofisario. En general, existe una adaptación durante el período posparto que revierte la hiperactividad observada durante el embarazo. No obstante, las mujeres con depresión posparto pueden tener una sobreadaptación y, en consecuencia, esto podría explicar la disminución excesiva de los niveles de cortisol.

La presencia de depresión durante el período perinatal puede estar determinada por factores genéticos que actúan en diferentes momentos. En general, la depresión observada durante el embarazo es melancólica y se asocia con hiper cortisololemia. En cambio, aquella detectada luego del parto sería más atípica, desencadenada por la disminución abrupta de CRH y cortisol en el momento del parto y caracterizada por hipocortisolemia. A su vez, esta última se asociaría con trastornos relacionados con el estrés y el sistema inmunitario, que pueden observarse en pacientes con síndrome de fatiga crónica o de intestino irritable, entre otros. En coincidencia, las madres con depresión presentaron niveles elevados de fatiga y somnolencia y más molestias relacionadas con su estado de salud en comparación con las madres no depresivas.

Los cambios inmunes y hormonales relacionados con el embarazo consisten en la disminución de la inmunidad Th1 con aumento de su

función durante el posparto. Este incremento puede estar ausente en las mujeres con depresión posparto que presentan trastornos de la inmunidad celular y refieren más síntomas infecciosos en comparación con aquellas no depresivas. Esto, junto con el título elevado de anticuerpos contra el VCA EBV y el aumento de los niveles de neopterina, explicaría la frecuencia y mayor gravedad de los síntomas infecciosos referidos por las mujeres con depresión posparto.

### Conclusión

La depresión posparto puede asociarse con trastornos de la regulación del eje HHS y disminución de la inmunidad celular, concluyen las autoras.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat053/07621006.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07621006.htm)

## 3 - La Función Sexual en Varones y Mujeres con Trastornos Neurológicos

Rees P, Fowler C, Maas C

Burnaby Hospital, Burnaby, Canadá; University College London, Londres, Reino Unido; Leiden University Medical Centre, Leiden, Países Bajos

[Sexual Function in Men and Women with Neurological Disorders]

Lancet 369(9560):512-525, Feb 2007

*Las afecciones neurológicas pueden producir disfunción sexual; el conocimiento más detallado de las vías de neurotransmisión que participan en la respuesta sexual permitirá disponer de nuevas opciones terapéuticas.*

Las técnicas de imágenes funcionales del sistema nervioso central (SNC), recientemente creadas, posibilitaron la identificación de las regiones cerebrales activadas durante la excitación sexual. La lesión de estas áreas, así como de la médula espinal o de los nervios periféricos que constituyen el nexo entre los genitales y los centros cognitivos centrales, puede repercutir notablemente sobre la calidad de vida de los pacientes afectados, que pueden percibir la disfunción sexual como el aspecto más angustiante de su afección.

Las enfermedades neurológicas pueden alterar el procesamiento de los estímulos sexuales e impedir la excitación, disminuir o aumentar la libido o imposibilitar la congestión vascular a nivel de los genitales. Por otra parte, los orgasmos espontáneos pueden constituir una manifestación de ciertas crisis epilépticas. El compromiso de los tractos nerviosos de la médula espinal también puede comprometer la actividad sexual en sus diferentes aspectos de erección, eyaculación y orgasmo. Además, las enfermedades neurológicas pueden afectar la capacidad de las personas para abrazar o estimular a la pareja o la continencia esfinteriana durante la actividad sexual.

Los autores del trabajo que se reseña a continuación realizaron una búsqueda bibliográfica exhaustiva en bases de datos electrónicas y revisaron la literatura publicada referente a los trastornos neurológicos y su relación con las alteraciones de la función sexual. También expusieron algunas opciones terapéuticas para los trastornos mencionados.

### Neurofisiología y neuroanatomía de la sexualidad

La disponibilidad de técnicas de neuroimágenes funcionales no invasivas, como la resonancia magnética funcional y la tomografía por emisión de positrones, permitió confirmar que las áreas cerebrales involucradas en la respuesta sexual incluyen la amígdala, el tegmento mesencefálico y los núcleos septales (estructuras que suelen ser referidas como centros de la recompensa), además de otras regiones.

La actividad sexual comienza en el cerebro: las imágenes eróticas activan regiones límbicas y paralímbicas, importantes para la motivación sexual, así como áreas parietales que modulan respuestas motoras y emocionales. Existen también regiones inhibitorias, que interrumpen esta activación.

Los nervios del sistema nervioso autónomo son también un nexo entre el SNC y los genitales. Las motoneuronas lumbosacras reciben proyecciones del SNC, originadas en el tegmento mesencefálico.

### Traumatismo craneoencefálico

La tasa de disfunción sexual notificada por los pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico (TCE) varía entre 36% y 54%, es decir, duplica la correspondiente a sujetos sanos. Sin embargo, es sumamente difícil valorar el grado en que la alteración del funcionamiento neuronal, secundaria a la lesión, repercute sobre la respuesta sexual, dado que existen otros factores que pueden afectarla, como las lesiones musculoesqueléticas y las consecuencias psicológicas (especialmente la depresión, la ansiedad y la pérdida de la autoestima).

El tipo de trastorno sexual asociado con la lesión cerebral traumática depende de su extensión y de las áreas afectadas. Por ejemplo, las lesiones de la región prefrontal habitualmente generan apatía e hiposexualidad. La dispareunia y la falta de lubricación genital son las dificultades referidas más frecuentemente por las mujeres que han sufrido un TCE, mientras que los varones presentan disfunción eréctil, eyaculatoria o ambas, algunas veces relacionada con la medicación que reciben.

Recientemente, ha surgido un interés renovado en las consecuencias de los TCE graves sobre la disfunción del eje hipotalámico-hipofisario. La hemorragia o necrosis de la hipófisis es frecuente en los traumatismos craneoencefálicos graves. En una serie de autopsias, se comprobó el infarto o la necrosis hipotalámica en 45 de 106 pacientes que habían fallecido durante la etapa aguda del trauma cerebral.

Las fracturas de la base del cráneo pueden involucrar estructuras vasculares de la silla turca y comprometer la hipófisis. Algunas fracturas, además, pueden no ser detectadas por la tomografía computarizada o la resonancia magnética nuclear pero, a veces, puede visualizarse el edema cerebral y la compresión del III ventrículo como una señal indirecta de lesión hipotalámica. El panhipopituitarismo es raro en aquellos sujetos que superan un trauma craneoencefálico; puede observarse durante la etapa aguda pero los déficit hormonales no suelen mantenerse una vez superado el cuadro. Los porcentajes de deficiencia de gonadotrofinas y de somatotrofina, de origen central y etiología traumática, varían en los informes entre 1% y 25%; sería importante establecer la relación entre las alteraciones hormonales mencionadas y la disfunción sexual postraumática.

### Accidente cerebrovascular

La frecuencia de trastornos de la sexualidad posteriores a un accidente cerebrovascular es similar a la observada con los TCE. Luego de un evento, los pacientes de ambos sexos muestran una declinación notable de su sexualidad y la insatisfacción mencionada por sus respectivas parejas es elevada.

Las secuelas del accidente cerebrovascular pueden afectar la capacidad para moverse, la continencia esfinteriana, la percepción y el procesamiento de los estímulos sensitivos u originar sialorrea y otras manifestaciones inoportunas. Los factores psicosociales y la presencia de depresión también contribuyen a la disfunción sexual; además, algunos fármacos, como los bloqueantes de los receptores beta adrenérgicos (betabloqueantes), pueden interferir con los fenómenos fisiológicos durante la excitación sexual al reducir la presión en las arterias de los cuerpos cavernosos. Algunos individuos restringen su vida sexual por temor a consecuencias desfavorables para su salud.

La hemorragia subaracnoidea puede originar panhipopituitarismo y trastornos en la secreción de hormonas del eje hipotalámico-hipofisario. Por su parte, ciertas lesiones (infartos lacunares) que afectan las conexiones frontolímbicas pueden causar hipersexualidad y aquellas lesiones que comprometen los núcleos subtalámicos se asocian con conducta sexual desinhibida.

### Epilepsia

#### Manifestaciones comiciales

Entre los trastornos neurológicos, la epilepsia se diferencia por la frecuencia de actividad sexual involuntaria con la que se asocia. Los automatismos sexuales, como acariciarse, tocarse o rascarse los ge-

nitales pueden formar parte de la expresión de crisis parciales complejas, originadas en el circuito temporolímbico o frontolímbico. También es posible que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refieran auras de contenido sexual o sensaciones eróticas en el abdomen o los órganos genitales que, en ocasiones, pueden preceder al orgasmo; esta situación es más frecuente en las mujeres que en los varones y puede tratarse mediante lobectomía temporal anterior.

#### La sexualidad y los fármacos antiepilépticos

Diversos estudios establecieron la asociación entre la disfunción sexual y la exposición a fármacos antiepilépticos, en especial aquellos con capacidad para inducir la actividad del sistema enzimático citocromo P450: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y primidona. Su empleo se acompaña de un incremento progresivo de los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales, con disminución de la testosterona libre. En un estudio realizado en hombres, la administración de esta última hormona junto con un inhibidor de la aromatasa mejoró notablemente su desempeño sexual.

La inducción del síndrome de ovarios poliquísticos por el ácido valproico puede ser causa de esterilidad femenina; además, el aumento de peso, secundario al empleo del fármaco, puede modificar el deseo sexual.

Según los autores, es necesario que se evalúen las posibles ventajas de la indicación de fármacos antiepilépticos que no afectan la actividad enzimática (gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina o topiramato) sobre la sexualidad de los pacientes epilépticos.

#### Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento

La calidad de la vida sexual de hombres y mujeres con enfermedad de Parkinson suele ser inferior a la de la población general; se ha mencionado que la gravedad del trastorno neurológico y la presencia de depresión son los principales factores determinantes de esta situación. Entre los motivos de insatisfacción, los varones refieren la disfunción eréctil y la eyaculación precoz.

El papel de la dopamina y de la medicación dopaminérgica sobre la conducta sexual es complejo. Una consecuencia adversa de estos fármacos, bien conocida, es la hipersexualidad, que puede tratarse con la reducción de estos agentes o con quetiapina.

Por otra parte, la disfunción eréctil progresiva puede preceder en varios años a otras manifestaciones de la atrofia multisistémica.

#### Lesiones de la médula espinal

Luego de una lesión completa de la médula espinal, por encima del nivel D12-L2, la erección de origen psicógeno no es posible, pero se conserva su mecanismo reflejo; por el contrario, las lesiones bajas, en especial aquellas que involucran la cola de caballo, reducen sustancialmente la capacidad para lograr la erección. Sólo el 4% de los varones con lesiones espinales altas y 18% de aquellos con lesiones bajas conservan la capacidad para eyacular, hecho que representa un problema para quienes desean tener hijos.

En las mujeres, la disfunción de las vías espinales puede afectar la sensibilidad local o la lubricación vaginal. La altura y el grado de la lesión espinal determinan la preservación o no de la lubricación vaginal de origen psicógeno o reflejo. Sin embargo, las pacientes con lesiones completas, independientemente de su nivel, pueden lograr el orgasmo mediante la estimulación vibratoria del cuello cervical.

#### Esclerosis múltiple

Los trastornos de la erección afectan aproximadamente al 60% de los varones con esclerosis múltiple, la disfunción durante la eyaculación, al 50%, y la disminución del deseo sexual, al 40% de ellos. La fatiga, la depresión, la espasticidad y el temor de perder el control esfinteriano durante una relación aumentan los problemas de la sexualidad.

A su vez, la mayoría de las mujeres afectadas por esta enfermedad refieren disfunción sexual, que puede incluir pérdida de la capacidad para alcanzar el orgasmo, disminución de la libido, aumento de la espasticidad durante la actividad sexual y alteraciones sensitivas en la región de los genitales. La incidencia de estos trastornos aumenta cuanto mayor es el grado de discapacidad de las pacientes.

#### Síndrome de la cola de caballo y neuropatía periférica

Las lesiones de la cola de caballo pueden afectar las raíces sacras, que contienen fibras nerviosas somáticas y parasimpáticas, lo que resulta en la pérdida de la sensibilidad perineal, de la respuesta sexual y del control voluntario de los esfínteres uretral y anal. El tratamiento de estas lesiones es muy dificultoso.

La diabetes mellitus, otras neuropatías periféricas y ciertas enfermedades con disautonomía prominente pueden causar disfunción sexual.

#### Lesión quirúrgica de la inervación simpática de los órganos genitales

Una consecuencia frecuente de la cirugía radical pelviana, como parte del tratamiento para el cáncer de cuello uterino, próstata, vejiga o recto, es la alteración de la vía nerviosa simpática de los órganos genitales, con la consecuente disfunción sexual. Las técnicas quirúrgicas que preservan los nervios pelvianos podrían reducir la incidencia de trastornos de la función sexual en ambos sexos.

#### Perspectivas

La comparación de las imágenes obtenidas mediante técnicas funcionales en pacientes con trastornos neurológicos y en controles sanos y el conocimiento más preciso de los mecanismos de neurotransmisión central y periférica que participan de la respuesta sexual podrían permitir, en el futuro, disponer de opciones terapéuticas para las diversas manifestaciones de la disfunción sexual.

Además de la afección de los circuitos neurales, otros factores pueden alterar el desempeño sexual de los pacientes, como la fatiga, la disminución de la autoestima, la pérdida de movilidad e independencia, la depresión y el cambio de roles interpersonales. Estas variables deben considerarse en todo plan de rehabilitación destinado a los pacientes neurológicos, concluyen los autores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato052/07524007.htm](http://www.siicsalud.com/dato052/07524007.htm)

#### 4 - Uso de la Proteína 1 de Unión al Factor de Crecimiento Similar a la Insulina para Diagnóstico de Membranas Fetales Rotas en Mujeres con Trabajo de Parto Pretérmino

Dilbaz B, Caliskan E, Haberal A y colaboradores

TCSB Etlik Maternity and Women's Health Training and Research Hospital, Ankara; Kocaeli University Hospital, Kocaeli, Turquía

[Use of Insulin like Growth Factor Binding Protein-1 for Diagnosis of Ruptured Fetal Membranes in Women with Preterm Labor]

Journal of the Turkish German Gynecological Association  
7(4):325-329, Dic 2006

*Una prueba de detección de IGFBP-1 –una proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina– se mostró útil como examen complementario para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas.*

El diagnóstico de ruptura prematura de membranas (RPM) se efectúa al comprobar pérdida de líquido amniótico o su escape por el canal cervical en ausencia de contracciones uterinas. Sin embargo, el examen con espéculo no siempre es definitivo y no permite establecer el diagnóstico de RPM.

Entre 30% y 50% de los partos pretérmino (PPT) resultan complicados por la presencia de RPM, que se asocia con aumento de morbilidad y mortalidad para la madre y el feto, por lo que resulta fundamental efectuar el diagnóstico para decidir la conducta a seguir. El obstetra debe optar entre retrasar el nacimiento, o inducir el parto de un feto prematuro para prevenir la infección intrauterina; así, para establecer la RPM existen varios métodos, que incluyen la valoración del líquido amniótico, la prueba de nitrazina, la fibronectina

yla proteína 1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-1), con grados variados de sensibilidad y especificidad en las distintas poblaciones.

La sensibilidad y especificidad de las pruebas mencionadas es baja para el diagnóstico de RPM, ya que algunos de esos marcadores pueden estar aumentados en las secreciones cervicovaginales a causa del PPT. Recientemente, la IGFBP-1 ha sido identificada en varios estudios como un marcador altamente sensible y específico de RPM, tanto en PPT como en embarazos de término; aunque también puede estar aumentada en pacientes con PPT con membranas íntegras.

Dado que no existen datos de estudios clínicos que hayan evaluado a pacientes con PPT y sospecha de RPM, los autores investigaron la utilidad de la detección de IGFBP-1 en las secreciones cervicovaginales para establecer el diagnóstico de RPM, en mujeres con contracciones regulares asociadas con borramiento cervical y dilatación > 2 cm.

## Materiales y métodos

Entre enero y diciembre de 2002 se evaluaron 112 embarazadas con trabajo de PPT, definido por la presencia de contracciones uterinas regulares durante 20 minutos, al menos 3 cada 10 minutos, con una intensidad de al menos 40 mm Hg. De este modo se diagnosticó el trabajo de parto en 78 casos que presentaban borramiento cervical > 60% y dilatación de más de 2 cm, los cuales se incluyeron en el estudio.

Se aplicaron como criterios de exclusión la muerte fetal, gestaciones múltiples, anomalías fetales conocidas, alteraciones placentarias que pudieran causar oligoamnios, retraso de crecimiento intrauterino, preeclampsia y diabetes mellitus. Tampoco fueron incluidos los casos con hemorragia vaginal o sospecha de desprendimiento placentario. Se seleccionaron para el estudio las pacientes con trabajo de PPT que pudieran beneficiarse con tocólisis activa para frenar el parto por 48 horas, a fin de aplicar corticosteroides para maduración pulmonar fetal. Por lo tanto no se incluyeron los casos con indicación de finalización inmediata de la gestación, ni aquellos con cuadros que pudieran aumentar las concentraciones de IGFBP-1, como diabetes o hemorragias.

Las participantes brindaron su consentimiento informado, luego de lo cual se estableció el índice de líquido amniótico (ILA) y se procedió a efectuar una prueba rápida con tira reactiva para detección de IGFBP-1 en secreciones cervicovaginales. Además se realizó prueba de nitrazina, examen en fresco y tomas de cultivo para establecer la presencia de infecciones vaginales, se determinó el pH vaginal, puntuación de Bishop por tacto vaginal y se efectuó la medición ecográfica de la longitud cervical. La pérdida de líquido amniótico fue informada por 44 de las 78 pacientes evaluadas.

La valoración del ILA se efectuó al ingreso, por evaluación en cuatro cuadrantes, de acuerdo con el método de Phelan; asimismo, se realizó el examen del cuello uterino con espéculo para identificar la presencia de líquido amniótico en la vagina. La prueba para RPM se basa en la utilización de inmunocromatografía y 2 anticuerpos monoclonales contra IGFBP-1, con dos líneas como resultado positivo, indicador de la presencia del marcador en concentraciones superiores a 25 µg/l.

Entre las 24 y 36 semanas de edad gestacional se administraron 2 dosis de 12 mg de betametasona para maduración pulmonar fetal, con un intervalo de 24 horas entre ambas; asimismo, se indicó profilaxis con 3 dosis diarias de 1 g de amoxicilina iniciadas ante la sospecha de RPM, hasta el diagnóstico definitivo. La tocólisis se implementó una vez excluida la presencia de corioamnionitis, con ritodrina, nifedipina o sulfato de magnesio según criterio médico, para suspenderla 24 horas después de completar el esquema de maduración pulmonar fetal e iniciar la inducción al parto.

Los datos fueron sometidos a análisis estadístico con un programa de uso habitual, aplicándose las pruebas de chi cuadrado o de la t para muestras independientes, según correspondiera a cada caso, con un nivel de  $p < 0.05$  para la significación estadística.

## Resultados

En 34 (43%) de las 78 pacientes en trabajo de PPT se realizó el diagnóstico de RPM, por lo cual las 44 embarazadas restantes se tomaron como grupo control. Las características demográficas evaluadas, que incluyeron edad materna, ingresos familiares, edad gestacional, frecuencia de nuliparidad, anemia y consumo de tabaco, no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

En el grupo control se confirmó que la pérdida de líquido amniótico informada por las pacientes no era RPM en 10 casos (22%), mientras que las pruebas de nitrazina e IGFBP-1 fueron positivas con mayor frecuencia en el grupo con RPM. Asimismo, este grupo mostró puntuaciones de Bishop significativamente superiores y menores valores promedio de longitud cervical, aunque la frecuencia de infección urinaria fue similar para los dos grupos.

En el presente estudio, la prueba de IGFBP-1 mostró una sensibilidad del 88% para el diagnóstico de RPM con 81% de especificidad, un valor predictivo positivo de 79% y negativo de 90%; además, la prueba resultó positiva en dos casos sin pérdida de líquido amniótico que presentaron RPM durante el seguimiento.

## Discusión

Los autores buscaron determinar la utilidad de la prueba de detección de IGFBP-1 en un paso para diagnóstico de RPM en pacientes con trabajo de PPT y dilatación cervical avanzada.

La IGFBP-1 es una proteína de unión que participa en la regulación del metabolismo y crecimiento de las células. Es secretada por células deciduales, placenta e hígado humano y se encuentra en líquido amniótico en concentraciones 100 a 1 000 veces superiores a las del suero. Se ha establecido que su detección en las secreciones vaginales y cervicales es un método confiable para el diagnóstico de RPM.

La determinación de IGFBP-1 se diferencia de las pruebas de nitrazina o fibronectina en que los resultados no se ven afectados por la presencia de infecciones vaginales, flujo, medicamentos, orina o líquido seminal; aunque la sangre puede generar resultados positivos. La detención de las pérdidas de líquido amniótico durante más de 12 horas antes de efectuar la prueba puede dar falsos resultados negativos, ya que las proteasas vaginales degradan la IGFBP-1.

En pacientes con cuello maduro y amenaza de PPT, los niveles de IGFBP-1 en secreciones cervicovaginales pueden aumentar aun en ausencia de RPM. Se ha informado que en pacientes con PPT y dilatación cervical de 3 cm o más se puede llegar a posponer el parto incluso hasta una semana en un 21% de los casos, pero en presencia de RPM resulta fundamental reducir la posibilidad de morbilidad infecciosa mediante profilaxis con antibióticos o bien por inducción del parto una vez efectuada la maduración pulmonar. Así, en el proceso de toma de decisiones resulta prioritario establecer en forma definitiva el diagnóstico de RPM. Según los autores la detección de IGFBP-1 para diagnóstico de RPM mostró un valor predictivo aceptablemente alto incluso en pacientes con contracciones uterinas, cuello maduro y dilatación avanzada.

Al no existir un *gold standard*, como podría ser la inyección de indigo carmín, se utilizó una asociación de la prueba de nitrazina, evaluación con espéculo, medición del ILA y detección de infecciones vaginales, lo que se consideró como una limitación del presente estudio. Los resultados deben interpretarse con cuidado, ya que con la utilización aislada de la prueba de IGFBP-1 se perderían un 12% de casos de RPM, por su sensibilidad del 88%. Asimismo, limitar el uso de antibióticos sólo en base a una prueba negativa podría colocar en riesgo de infección a algunos fetos. En consecuencia, la utilización de los exámenes de seguimiento para evaluar infecciones intraamnióticas, como los dosajes de proteína C-reactiva, el recuento de leucocitos o la medición de los niveles de IL-6, no debe verse disminuida por una prueba negativa para IGFBP-1.

Los autores concluyen que la prueba de un paso para detección de IGFBP-1 puede ser incluida en el algoritmo de diagnóstico de RPM como un examen complementario, aun en casos con trabajo de PPT y dilatación cervical avanzada.



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/dat053/07821010.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07821010.htm)

## 5 - Factores de Riesgo para Complicaciones Posparto luego de Preeclampsia y Síndrome HELLP

Deruelle P, Coudoux E, Subtil D y colaboradores

Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, Francia

[Risk Factors for Post-Partum Complications Occurring after Preeclampsia and HELLP Syndrome]

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 125(1):59-65, Mar 2006

*Los casos de preeclampsia y síndrome HELLP de mayor gravedad tienen aumentadas las probabilidades de sufrir complicaciones en el posparto, en especial eventos tromboembólicos e infecciones, por lo que requieren adecuada supervisión.*

La preeclampsia es una complicación de la gestación que afecta aproximadamente al 2% de los embarazos, es más frecuente en primigestas, y se caracteriza por un aumento de la resistencia vascular periférica. En un 4% a 12% de los casos puede presentarse el denominado síndrome HELLP, que se caracteriza por hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y disminución del recuento plaquetario, el cual puede aparecer en el posparto en un 30% de las veces.

Aunque existen numerosas publicaciones sobre preeclampsia o síndrome HELLP, los informes referidos a las complicaciones son escasos, en particular luego del parto. El presente trabajo fue realizado para describir las complicaciones maternas en el período posparto (CMPP) en pacientes con preeclampsia o síndrome HELLP, y para establecer factores de riesgo que permitan predecirlas.

### Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo entre abril de 1996 y diciembre de 2002, que incluyó pacientes con preeclampsia o síndrome HELLP durante el embarazo o el período posparto. El aumento de presión arterial sistólica (PAS) > 140 mm Hg, presión arterial diastólica (PAD) > 90 mm Hg, o ambas, asociadas con proteinuria > 300 mg/l, fueron los criterios para definir preeclampsia; mientras que el síndrome HELLP se estableció por la presencia de hemólisis (haptoglobina sérica < 0.4 g/l, lactato dehidrogenasa (LDH) > 600 UI, o por la aparición de sangre periférica), TGO (transaminasa glutámico oxalacética) sérica > 75 UI, y recuento de plaquetas < 100 000/mm<sup>3</sup>.

Las CMPP fueron el criterio principal de valoración, e incluyeron fiebre > 38.5°C relacionada con un foco séptico, abscesos, eventos tromboembólicos, necesidad de reoperación o de transfusiones de sangre o hemoderivados; al igual que la aparición de insuficiencia renal aguda, eclampsia, edema pulmonar o coagulación intravascular diseminada (CID).

Las principales características de las pacientes y los antecedentes obstétricos también formaron parte de la información recolectada.

La presencia de PAS  $\geq$  160 mm Hg, o PAD  $\geq$  110 mmHg en al menos dos ocasiones consecutivas separadas por 6 horas en reposo, alteraciones visuales o cerebrales, dolor en epigastrio o en hipocondrio derecho, ascitis o edema pulmonar, proteinuria > 5 g/l y oliguria inferior a 400 ml/24 horas, o < 30 ml/hora, fueron los criterios establecidos para valorar la gravedad de la preeclampsia.

En los análisis de laboratorio, se investigaron hemólisis, recuento plaquetario, productos de degradación del fibrinógeno, concentración prenatal de dímero D > 2 000 ng/ml, fibrinógeno < 2 g/l, ácido úrico > 360  $\mu$ mol/l, creatinina sérica > 120  $\mu$ mol/l, TGO > 75 UI/l y proteinuria > 1 g/l.

Las pacientes recibieron tratamiento y control intensivo, con reposo absoluto y vasodilatadores como nicardipina, labetalol e hidralazina, asociados con expansores del volumen plasmático; a fin de poder aguardar la madurez fetal. Antes de las 34 semanas, se aplicaron glucocorticoides para maduración pulmonar, además de tratar las complicaciones asociadas y realizar tratamiento preventivo de las convulsiones con sulfato de magnesio.

Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de chi cuadrado y exacta de Fisher, con un valor de p de 0.05 para la significación

estadística; asimismo, la selección de las variables relacionadas con resultados maternos desfavorables se realizó por medio de regresión logística y análisis paso a paso, con valores de  $p \leq 0.05$  a  $p > 0.10$ . Los cálculos se realizaron con un programa estadístico de uso habitual.

### Resultados

El estudio incluyó 453 pacientes, de las cuales 305 (67.3%) presentaron preeclampsia, síndrome HELLP en 20 casos (4.4%), y 128 (28.3%) con ambas patologías, con mayor frecuencia en primigestas, (311 pacientes, 68.6%). El promedio de edad materna fue de  $28.9 \pm 5.9$  años, mientras que los neonatos tuvieron un promedio de edad gestacional de  $32.6 \pm 4.0$  semanas, con valores de peso de  $1\ 710 \pm 880$  g.

Se presentó al menos una CMPP en 85 pacientes (18.8%), principalmente fiebre ( $n = 41$ , 9.1%), seguida por eventos tromboembólicos y necesidad de reoperación en 7 casos (1.5%) para cada uno. Los autores refieren un caso de eclampsia en el primer día del puerperio, sin secuelas, e informan que no se constataron muertes maternas.

La presentación simultánea de síndrome HELLP y preeclampsia se asoció con CMPP (OR: 1.74, 95% IC: 1.02-2.93), lo que no sucedió cuando se presentaron por separado; asimismo, en 120 de 148 pacientes, el síndrome HELLP fue prenatal, con similar número de CMPP al comparar los casos que ocurrieron antes y después del nacimiento (29/120 pacientes, 24.2% y 5/28 pacientes, 17.9%, respectivamente). En 38 de 433 casos de preeclampsia el diagnóstico se realizó posparto, sin diferencias en el riesgo de CMPP, las cuales mostraron asociaciones estadísticamente significativas con los siguientes criterios de gravedad: PAS  $\geq$  160 mm Hg, oliguria o extravasación serosa, y resultaron más frecuentes en casos con edad gestacional < 32 semanas (OR: 2.05, IC 95%: 1.18-3.59). También se asociaron con las cesáreas, en especial antes del trabajo de parto (OR: 2.11, IC 95%: 1.14-3.97), ya que ese grupo concentró todos los eventos tromboembólicos, 28/30 abscesos (93.3%), 23/26 transfusiones (88.5%) y 8/10 casos de CID (80.0%). Se comprobaron 97 episodios de hemorragia intraparto (21.4%), sin relación con las CMPP; pero la cesárea se asoció con aumento significativo del riesgo para dicha complicación (OR: 5.29, IC 95%: 2.14-13.88).

Los parámetros de laboratorio hallados en el síndrome HELLP se asociaron significativamente con el riesgo de CMPP, excepto el aumento de enzimas hepáticas y el bajo nivel de fibrinógeno, con correlaciones más fuertes para creatinina sérica > 120  $\mu$ mol/l (OR: 3.39, IC 95%: 1.44-7.94), ácido úrico > 360  $\mu$ mol/l (OR: 2.95, IC 95%: 1.51-5.87) y proteinuria > 5 g/l (OR: 2.35, IC 95%: 1.41-3.91).

En el análisis de regresión logística se incluyeron todas las variables significativas y una vez efectuados los ajustes correspondientes cinco factores se mantuvieron significativamente asociados con las CMPP: ascitis o edema pulmonar (OR: 1.84, IC 95%: 1.01-3.37), recuento plaquetario < 100 000/mm<sup>3</sup> (OR: 1.96, IC 95%: 1.18-3.26), nivel sérico de ácido úrico > 360  $\mu$ mol/l (OR: 2.36, IC 95%: 1.22-4.52), creatinina sérica > 120  $\mu$ mol/l (OR: 2.99, IC 95%: 1.32-6.78) y proteinuria > 5 g/l (OR: 1.80, IC 95%: 1.06-3.05).

### Discusión

Los hallazgos expuestos indican que los mayores riesgos de presentar CMPP se observaron en las pacientes con formas más graves de preeclampsia, síndrome HELLP o la asociación de ambos; al tiempo que las infecciones fueron las complicaciones más frecuentes, con 9.1% para fiebre (> 38.5°C) y un 6.6% de abscesos. El riesgo de infecciones luego de la cesárea pareció verse incrementado por la presencia de proteinuria, atribuible a la mayor frecuencia de bacteriuria asintomática; asimismo, aunque se demostró que la cesárea se asocia con mayor riesgo de infección al del parto normal, los mecanismos responsables aún no se comprenden con claridad. La población evaluada tuvo una alta tasa de cesáreas (78.4%), con una frecuencia de infecciones similar a la de la población general de cesáreas, de entre 6% y 25%; lo que en opinión de los autores fue debido al uso sistemático de profilaxis antibiótica.

Se presentaron siete episodios tromboembólicos posparto, que totalizan 1.5% y superan ampliamente las cifras en la población general, pese al aumento de 5 veces en el riesgo de estos eventos, asociado con la operación cesárea. Se consideró que el estado de

procoagulación inducido por la lesión endotelial y las alteraciones de la coagulación, relacionadas con la preeclampsia y el síndrome HELLP, aumentan el riesgo de trombosis en 3 a 5 veces; lo que asociado con el riesgo propio de la cesárea podría explicar la elevada incidencia de eventos tromboembólicos.

La trombocitopenia es uno de los mejores indicadores de complicaciones maternas y neonatales, tanto antes como después del parto, ya que una vez que se instalan la preeclampsia y el síndrome HELLP las anomalías biológicas no se detienen de inmediato al producirse el nacimiento, sino que el nadir del recuento plaquetario puede observarse entre el primer y el segundo día posparto. Dado que se necesitan 5 a 7 días para regresar a los valores normales, la recuperación de las plaquetas es un buen indicador de evolución favorable; mientras que el aumento de las enzimas hepáticas sirve en el período prenatal, pero no tiene valor en el posparto.

La CID puede ser inducida por hemólisis, trombocitopenia o consumo de factores de coagulación, y es una complicación que se presentó en el 2.2% (n = 10) de las pacientes evaluadas; pero su frecuencia en los diversos trabajos muestra valores tan disímiles como 1.6% y 39.0%. No se detectaron eventos hemorrágicos atribuibles a alteraciones de la coagulación, ya que de las siete reintervenciones efectuadas, cuatro fueron por hematoma abdominal y una por hemoperitoneo, y en ausencia de un grupo control, los autores consideran estas cifras comparables con las de la población general.

El momento de aparición del síndrome HELLP o la preeclampsia no se asoció con las CMPP. Los informes sobre la presentación de este síndrome en el posparto varían ampliamente, con cifras que van desde 1.6% a 30% para diversos autores. En el grupo con la incidencia más alta, se informaron cinco muertes maternas (1.1%), cuatro hematomas hepáticos subcapsulares (0.9%) y 33 casos de insuficiencia renal aguda (7.5%), cifras que superan las observadas por otros grupos y las de la serie aquí presentada, que tuvo menor morbilidad y ausencia de muertes maternas. Las diferencias pueden ser debidas a que esos estudios incluyeron pacientes con formas más graves de la enfermedad; pero también podrían atribuirse a los avances obtenidos en el tratamiento de la preeclampsia y el síndrome HELLP.

## Conclusión

La presencia de CMPP fue más frecuente cuando las pacientes presentaron cuadros más graves de preeclampsia y síndrome HELLP, con las infecciones como la principal complicación, mientras que la eclampsia y los eventos tromboembólicos fueron las de mayor gravedad (0.2% y 1.5%, respectivamente).

La morbilidad en el período posparto se vio agravada por la realización de cesárea en esta población; pero sólo cinco factores de riesgo: la presencia de ascitis o edema pulmonar, recuento plaquetario < 100 000/mm<sup>3</sup>, ácido úrico > 360 µmol/l, niveles de creatinina sérica > 120 µmol/l y proteinuria > 5 g/l demostraron asociaciones significativas con las CMPP, luego del análisis de regresión logística.

Los resultados presentados muestran la necesidad de vigilar cuidadosamente las alteraciones clínicas y biológicas que pueden presentarse en la evolución de las pacientes con preeclampsia o síndrome HELLP durante los primeros días posparto; ya que, en opinión de los autores, la supervisión médica permitiría anticipar las complicaciones maternas y mejorar así su pronóstico.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat053/07821012.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07821012.htm)

## 6 - Eficacia de la Escisión Laparoscópica de la Endometriosis Diagnosticada Visualmente en el Tratamiento del Dolor Pelviano Crónico

Wykes C, Clark T, Gupta J y colaboradores

Birmingham Women's Hospital, Birmingham, Reino Unido

[Efficacy of Laparoscopic Excision of Visually Diagnosed Peritoneal Endometriosis in the Treatment of Chronic Pelvic Pain]

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 125(1):129-133, Mar 2006

*La escisión laparoscópica del tejido endometriósico identificado visualmente se asocia con altas tasas de satisfacción y mejora del dolor, pero el efecto parece disminuir durante el primer año de seguimiento.*

Entre las mujeres en edad reproductiva el dolor pelviano crónico (DPC) asociado a endometriosis es frecuente y afecta la calidad de vida; asimismo, la mejoría que se obtiene con los tratamientos médicos habitualmente es transitoria y se acompaña de efectos adversos, por lo cual se ha popularizado el uso de la cirugía laparoscópica en estos casos. Los abordajes laparoscópicos consisten en la destrucción –por técnicas de ablación– de las lesiones endometriósicas o bien la escisión de la enfermedad visible, pero las opciones han sido poco evaluadas, ya que una revisión sólo pudo identificar un ensayo clínico aleatorizado sobre ablación laparoscópica; mientras que los abordajes alternativos se analizaron en estudios no controlados, que demostraron la factibilidad, pero sin evaluar la eficacia terapéutica. Los autores resolvieron conducir el presente estudio de cohorte, con el objeto de analizar la eficacia de la escisión laparoscópica en el manejo del DPC asociado a endometriosis.

### Métodos

#### Población y diseño del estudio

Para determinar la eficacia clínica de la escisión de endometriosis peritoneal por vía laparoscópica, los autores diseñaron el presente estudio en el cual incluyeron pacientes evaluadas entre agosto de 1998 y abril de 2001 operadas con dicha técnica debido a DPC.

#### Procedimiento

Bajo anestesia general se efectuó la inspección sistemática de la pelvis y se identificaron todas las lesiones peritoneales sugestivas de endometriosis; con exclusión de las localizadas en el tabique rectovaginal (estadio IV de la clasificación revisada AFS [American Fertility Society]). Se procedió a la escisión completa de todas las lesiones por medio de tijeras laparoscópicas, con diatermia monopolar o sin ella; con una técnica estándar dirigida a la remoción tisular en bloque. Fueron registrados los tiempos operatorios, sin contar la anestesia, al igual que las fallas de procedimiento o las complicaciones quirúrgicas de gravedad (lesiones vasculares o de órganos abdominales, conversión a cielo abierto o hemorragia con requerimiento de transfusión), y todos los tejidos obtenidos se enviaron para análisis histopatológico.

#### Criterios de valoración

Al comienzo del estudio se obtuvieron los datos demográficos, que incluyeron edad, ocupación, tratamientos previos por endometriosis, tanto médicos como quirúrgicos, y tipo de DPC (dismenoreya, dispareunia, dolor intestinal, urinario y otros tipos de dolor sin relación con la menstruación); además, la respuesta al tratamiento se valoró por medio de un cuestionario enviado por correo. El alivio del dolor pelviano y la satisfacción general con el tratamiento fueron los criterios de valoración primarios, para lo cual se evaluaron los síntomas por medio de una escala visual analógica de 10 cm, no graduada, donde las pacientes registraron su percepción del dolor antes y después del tratamiento quirúrgico. Como método adicional se utilizó una escala de 4 puntos para evaluar el alivio de los síntomas de dolor pelviano (sin dolor, menor, igual o peor), y se preguntó a las pacientes si estaban satisfechas con los resultados del tratamiento (respuesta sí o no). Los criterios secundarios incluyeron la



calidad de vida relacionada con la salud, días de trabajo perdidos, uso de servicios de salud y necesidad de un nuevo tratamiento quirúrgico. Las puntuaciones de dolor se analizaron con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, para datos apareados no paramétricos.

## Resultados

### Datos iniciales

Durante los 32 meses que duró el estudio, fueron tratadas con escisión laparoscópica de la endometriosis 62 pacientes con DPC, las cuales fueron seguidas durante un promedio de 13 meses (6 a 38 meses), y respondieron el cuestionario postal en 42 casos (tasa de respuesta: 68%). El promedio de edad fue de 32 años (18 a 44) al momento de la cirugía, y en un 54% ( $n = 23$ ) eran de clase social I o II; asimismo, todas refirieron el uso de medicación para control del dolor, mientras que estaban bajo tratamiento hormonal 27/42 mujeres (64%), con anticonceptivos orales o supresión hipofisaria. En 13 casos (31%) se habían efectuado laparoscopias previas por DPC, que fueron diagnósticas en su mayor parte (10/13; 77%); con un procedimiento de ablación y dos lisis de adherencias pelvianas.

### Factibilidad y eficacia

No se informaron procedimientos incompletos ni complicaciones quirúrgicas, y la duración promedio de la cirugía fue de 60 minutos (15 a 120 min). De acuerdo con el tipo de dolor, la mejoría de los síntomas fue referida por 55% a 67% de las pacientes, mientras que 71% (IC 95% 55-84%) informaron estar satisfechas con los resultados del tratamiento, sin relación con su clase social (I-II versus III-V,  $p = 0.5$ ). El promedio de puntaje de dolor en la escala visual analógica se redujo significativamente, en forma independiente de las características del dolor; pero en las pacientes que informaron no estar satisfechas con el tratamiento, no se comprobaron reducciones significativas. El uso regular de analgésicos en el posoperatorio fue requerido por 17/42 pacientes (40%), mientras que 3 recibieron tratamientos hormonales (sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, progestágenos de depósito de acción prolongada y anticonceptivos orales combinados), y las restantes pacientes continuaron utilizando analgésicos comunes, excepto un caso tratado con morfina oral.

Luego de la cirugía, 14/42 pacientes (33%) refirieron deterioro del alivio de los síntomas, dentro de los 12 meses en el 93% de los casos (promedio de aparición = 6 meses); sin embargo, 11 de ellas permanecían satisfechas con los resultados del tratamiento, y la probabilidad de deterioro no mostró diferencias entre las que declararon estar satisfechas y las que no ( $p = 0.7$ ). En 6 casos fue necesario efectuar una nueva cirugía escisional por vía laparoscópica, y durante el período de estudio, una paciente fue hysterectomizada.

### Calidad de vida

El 67% de las pacientes que informaron estar insatisfechas con el tratamiento refirieron limitaciones en su vida social y familiar; el 75%, aumento de los niveles de ansiedad; mientras que la probabilidad de informar efectos adversos fue menor entre las mujeres satisfechas con el tratamiento ( $p < 0.05$ ).

### Histología

Se evaluaron los especímenes de 37/42 pacientes (88%), con confirmación histológica de endometriosis en 23/37 casos, lo que señala un valor predictivo positivo de 62% para el diagnóstico visual. Los diagnósticos histológicos en las biopsias negativas para endometriosis incluyeron endosalpingiosis, tejido conectivo subperitoneal graso o fibroso o inflamación peritoneal inespecífica; asimismo, la probabilidad de satisfacción con el tratamiento no mostró diferencias significativas entre los casos con confirmación diagnóstica y los que no la tuvieron (62% versus 64%,  $p = 1.0$ ).

### Uso de servicios de salud y ausentismo laboral

Luego de la cirugía, el 71% de las pacientes refirieron uso de servicios de salud por recurrencia del dolor pelviano, pero entre las no satisfechas, todas efectuaron alguna consulta; asimismo, 6 casos necesitaron internación, con un promedio de 4 días de duración, mientras que 12 pacientes (29%) realizaron consultas ambulatorias no programadas (3 en promedio), o con su médico generalista (pro-

medio de 2 veces) en 19 casos (45%), o fueron atendidas en sus domicilios, en cuatro casos. La pérdida de días de trabajo por exacerbación del DPC, fue referida por 18/42 pacientes (43%) durante el seguimiento; sin embargo, para esas mujeres, el promedio de días de trabajo perdidos en 6 meses descendió desde 28 a 12 ( $p = 0.0009$ ).

## Discusión

La escisión laparoscópica del tejido endometriósico visible demostró su potencial para mejorar el DPC, ya que el alivio de los síntomas fue informado por la mayor parte de las pacientes, al igual que la satisfacción con los resultados; sin embargo, el uso regular de medicación para control del dolor luego de la cirugía fue comunicado por el 40%. Asimismo, aunque la mayoría continuó satisfecha con los resultados, en una tercera parte de los casos se comprobó un deterioro del efecto beneficioso inicial, dentro de los primeros 12 meses; mientras que la persistencia de los síntomas condujo a una nueva cirugía en 6 pacientes. Los autores destacan que estos hallazgos sobre la eficacia del tratamiento deben interpretarse en el contexto de una evaluación de factibilidad, pero no pueden aplicarse a la práctica clínica, ya que se trata de una muestra pequeña y de un estudio no aleatorizado.

La escisión laparoscópica de las lesiones endometriósicas visibles puede incluirse entre las opciones de tratamiento del dolor pelviano, ya que se asocia con altas tasas de satisfacción y buena respuesta de los síntomas; sin embargo, en el manejo del DPC, uno de los principales objetivos es atenuar el impacto adverso sobre la calidad de vida. Entre las pacientes evaluadas, la proporción que informó mejorías en los tres dominios evaluados fue limitada (32% para vida social, 24% para relaciones y 39% para ansiedad), pero estos valores podrían reflejar la falta de validez aparente de las preguntas elegidas para evaluar calidad de vida relacionada con la salud; por lo cual en el futuro convendría emplear un nuevo cuestionario, específico para endometriosis.


El DPC impacta también sobre el ausentismo laboral y la utilización de servicios de salud, lo que fue confirmado por los resultados aquí presentados. Las ausencias laborales fueron referidas por cerca de la mitad de las pacientes, mientras que un 70% informó haber necesitado contactos adicionales con servicios de salud; no obstante, luego de la cirugía disminuyó significativamente el promedio de días de trabajo perdidos por DPC.

La endometriosis visualmente diagnosticada fue confirmada por histología en un 62% de las muestras, en coincidencia con informes previos, pero resultó llamativo que el alivio sintomático fuera independiente de dicha confirmación, lo que en opinión de los autores sugiere un efecto placebo de la cirugía.

El presente estudio reconoce algunas limitaciones a causa de su diseño, pero los hallazgos pueden considerarse válidos y concuerdan con los de trabajos anteriores.

La naturaleza compleja del DPC asociado con endometriosis hace que sea muy difícil lograr un alivio del dolor efectivo y prolongado con la utilización aislada del tratamiento quirúrgico; sin embargo, es conveniente incluir la escisión laparoscópica del tejido endometriósico visible entre las alternativas de tratamiento, ya que no se encontraron fracasos ni complicaciones quirúrgicas en esta serie. No obstante, la cirugía laparoscópica requiere alto grado de habilidad quirúrgica y puede asociarse con complicaciones graves, por lo cual es necesario efectuar una evaluación cuidadosa en términos de costo-efectividad. Los autores recomiendan que futuros estudios se basen en la identificación visual de la endometriosis, con confirmación histológica o sin ella; e incluyan seguimientos a largo plazo, a fin de valorar adecuadamente la declinación de los efectos del tratamiento.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/dat053/07821013.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat053/07821013.htm)

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

## 7 - La Acupuntura para los Sofocos Posmenopáusicos

Nir Y, Huang M, Manber R

Stanford University School of Medicine, San Francisco, EE.UU.

[Acupuncture for Postmenopausal Hot Flashes]

**Maturitas** 56(4):383-395, Abr 2007

*La terapia con acupuntura individualizada se asoció con una reducción significativamente mayor de la intensidad pero no de la frecuencia de los sofocos en mujeres posmenopáusicas en comparación con placebo.*

Las mujeres pueden vivir menopáusicas una tercera parte de su vida. Los síntomas más comunes de la menopausia son los sofocos, que afectan aproximadamente al 75% de las mujeres posmenopáusicas. Estos síntomas vasomotores suelen comenzar 1 a 2 años antes de la menopausia y pueden persistir desde 6 meses hasta 10 años. Si bien para algunas mujeres los sofocos constituyen una mínima molestia, para otras pueden resultar incapacitantes y desgastantes, con afectación de la capacidad de trabajo, sus vidas sociales, patrones de sueño y percepción general de la salud.

El tratamiento más efectivo para el alivio de los sofocos es la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Este tratamiento no es aplicable en muchas mujeres por diversos motivos, desde contraindicación absoluta hasta quejas subjetivas en relación con el tratamiento. Los resultados del estudio *Women's Health Initiative (WHI)* señalan que la TRH prolongada no es recomendable para la mayoría de las mujeres. A pesar del creciente interés por los fitoestrógenos (derivados de la soja) para los sofocos posmenopáusicos, las investigaciones sobre su eficacia no son concluyentes. Los estudios preliminares con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) muestran resultados prometedores, pero los efectos no se extienden a otros síntomas menopáusicos.

Sólo unos pocos estudios evaluaron la acupuntura para los sofocos posmenopáusicos. Una revisión de trabajos sobre acupuntura para los sofocos posmenopáusicos concluyó que la mayoría de los estudios no son controlados y los resultados no son concluyentes. Dos estudios aleatorizados controlados no mostraron tampoco resultados definitivos. En uno de ellos se realizaron 14 sesiones terapéuticas de electroacupuntura en 10 puntos prefijados. Los resultados mostraron que 12 semanas de electroacupuntura se asociaron con reducción significativa en el número de episodios de sofocos que no difirió significativamente de las reducciones observadas en dos grupos de comparación, inserción de agujas superficial (13 participantes) y 2 mg de 17 betaestradiol (15 participantes). El segundo estudio aleatorizado controlado, con 10 sesiones de acupuntura en 12 puntos a 51 participantes, mostró que 5 semanas de tratamiento no modificaron los puntajes de sofocos en comparación con la acupuntura simulada (n = 52).

Por ello, los autores realizaron un estudio aleatorizado controlado con placebo para determinar si la acupuntura individualizada es una buena opción terapéutica para aliviar la intensidad y frecuencia de los sofocos posmenopáusicos. Un objetivo secundario fue evaluar el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida. El estudio combinó el rigor científico de la medicina occidental con las virtudes de la medicina tradicional china (MTC) en que los tratamientos se ajustan a los signos y síntomas clínicos de cada individuo.

### Métodos

Las participantes fueron convocadas mediante anuncios publicitarios en clínicas comunitarias. Se incluyeron mujeres entre 45 y 65 años sin menstruación durante al menos 6 meses o que habían sido ovariectomizadas bilateralmente al menos 6 semanas atrás o que presentaban una concentración basal de estradiol < 50 pg/ml y un nivel normal de TSH. Las participantes debían tener un promedio de al menos 7 sofocos moderados a intensos (incluyendo sudoración nocturna) durante 24 horas, o un promedio de al menos 70 sofocos por semana durante la fase inicial. Fueron clasificados como leves los episodios de sensación cálida no asociada con sudoración o inte-

rrupción de las actividades; moderados, sensación cálida asociada con sudoración pero con capacidad para retomar las actividades, e intensos, la sensación de calor asociada con sudoración de tal intensidad que la mujer debía interrumpir las actividades habituales.

Los criterios de exclusión fueron: trastornos endocrinos, neoplasia dependiente de estrógenos, trastornos psiquiátricos, alteración del nivel de TSH, estrógenos basales > 50 pg/ml, tratamiento para los sofocos en los 6 meses previos al estudio, enfermedades médicas inestables, drogas que afectaran los síntomas vasomotores (clonidina, veralprida, ISRS, etc.) y tratamiento de acupuntura en el pasado año.

Durante la fase inicial del estudio, se realizaron análisis de laboratorio (TSH, estradiol). Las mujeres debían emplear un diario para registrar la aparición e intensidad de cada episodio de sofoco. Las participantes informaron los resultados por teléfono o por correo electrónico diario.

Cumplieron los criterios de inclusión 29 mujeres, que fueron asignadas al azar a acupuntura activa o acupuntura placebo por 5 acupunturistas autorizados. Los tratamientos comprendieron 9 sesiones, 2 veces por semana durante las primeras 2 semanas y una vez por semana durante las 5 semanas restantes.

Cada tratamiento activo comprendió 5 a 7 puntos terapéuticos activos; 3 de 6 puntos abordaron el patrón primario de sofocos definido por la MTC y 1 a 2 puntos, los patrones secundarios definidos por la MTC. Las agujas fueron colocadas en los puntos elegidos y estimularon en forma moderada hasta alcanzar la sensación de qi y se dejaron durante 20 minutos.

Para los tratamientos placebo, se eligieron 5 a 7 puntos simulados de 10 puntos no válidos localizados fuera de los canales de acupuntura y se colocaron agujas placebo que no penetraron la piel.

Para los grupos activo y placebo, las participantes clasificaron los síntomas de acuerdo con la evaluación de la MTC y el acupunturista describió los síntomas físicos basados en la MTC, incluyendo una descripción del pulso del paciente en varias posiciones y una descripción de la lengua. Se tomó una foto de la lengua antes de la primera sesión de tratamiento.

Durante la fase de tratamiento, las participantes continuaron registrando la gravedad y frecuencia de los sofocos. Los acupunturistas revisaron los diarios una vez por semana y evaluaron los efectos colaterales en cada sesión (dolor en la colocación de las agujas, irritación o picazón cutánea, edema, hemorragia, hematoma, sensación de debilidad o náuseas, etc.).

Respecto de la fase de seguimiento, una semana después de la última sesión terapéutica, las pacientes recibieron un tratamiento adicional (sesión 10) y se les informó qué tipo de terapia habían recibido. La semana posterior al décimo tratamiento no fue incluida en el análisis del resultado principal ya que las participantes conocían el tipo de tratamiento recibido.

Durante el mes siguiente, los participantes no recibieron el tratamiento activo y se les permitió elegir cualquier tratamiento para los sofocos.

El criterio de valoración primario fue un índice global de intensidad y frecuencia de los sofocos durante 24 horas obtenido de los diarios de las participantes. Para determinar la intensidad de los sofocos, los investigadores calcularon un puntaje mediante la división de la intensidad de los sofocos (1 x n° sofocos leves + 2 x n° sofocos moderados + 3 x n° sofocos intensos) por el número total de sofocos por un día particular. El puntaje de intensidad osciló entre 1 y 3. La calidad de vida se evaluó mediante un cuestionario específico que tiene cuatro subclases (vasomotor, psicosocial, físico y sexual).

Las agujas placebo eran retráctiles, conferían igual impacto psicológico que las agujas activas, pero eran colocadas en puntos de acupuntura simulados.

### Resultados

De 244 posibles participantes elegidas entre 2003 y 2004, fueron excluidas 215. Los análisis primarios (cambio porcentual en la intensidad y frecuencia de los sofocos y modelos de regresión aleatorizados) se basaron en la muestra con intención de tratar (ITT) (29 mujeres aleatorizadas).

No se observaron diferencias significativas de base entre los grupos con tratamiento activo o placebo respecto de la intensidad y frecuencia de los sofocos, índice de masa corporal, edad de menopausia, años desde el último período menstrual y antecedente de

TRH. No obstante, las mujeres del grupo con tratamiento activo tenían significativamente mayor edad que las del grupo placebo. Entre las que habían recibido TRH, el tiempo transcurrido desde la última terapia con TRH fue menor en el grupo activo, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa.

#### Intensidad de los sofocos

Se observó una mayor reducción porcentual en la intensidad de los sofocos en las participantes que recibieron tratamiento activo (24.5%) en comparación con las que recibieron placebo (4.41%). El análisis de varianza ANOVA mostró reducción significativa en la intensidad de los sofocos para el grupo activo pero no para el placebo.

#### Frecuencia de los sofocos

La prueba de Mann-Whitney no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Las mediciones repetidas de varianza (ANOVA) dentro de cada grupo de tratamiento mostraron una reducción significativa en la frecuencia de sofocos en ambos grupos ( $p \leq 0.001$ ).

#### Mediciones de calidad de vida

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos entre el inicio y el final del tratamiento en ninguna de las cuatro subescalas aplicadas. Las mediciones repetidas ANOVA dentro de cada grupo mostraron una reducción significativa en la subescala vasomotora de calidad de vida en ambos grupos ( $p \leq 0.001$ ).

#### Seguimiento

Los investigadores obtuvieron datos de seguimiento en 22 participantes (6 abandonaron el tratamiento). Cuatro participantes de cada grupo iniciaron tratamientos de su elección para los sofocos (2 en cada grupo, eligieron acupuntura; 2 TRH, y 1, hierbas).

#### Discusión

Los tratamientos activo y con placebo produjeron efectos significativamente diferentes sobre la intensidad de los sofocos (reducción de 24.5% frente a 4.41%), pero no sobre la frecuencia (reducción de 42.2% frente a 32%). Las participantes que recibieron acupuntura activa presentaron mejoría significativa en la intensidad y frecuencia de los sofocos mientras que las del grupo placebo experimentaron una reducción significativa en la frecuencia pero no en la intensidad de los sofocos.

Para la investigación sobre acupuntura, un desafío constante es hallar un placebo efectivo y realista. Los placebos en acupuntura toman tres formas: acupuntura no específica, acupuntura simulada y empleo de agujas placebo. La acupuntura no específica consiste en colocar agujas en puntos de acupuntura válidos que, de acuerdo con la MTC, no abordan los síntomas blanco. La acupuntura simulada consiste en colocar agujas fuera de los canales de acupuntura. Las agujas placebo simulan la sensación de la acupuntura sin penetrar la piel. Como estudios previos mostraron que 40% de los participantes pueden detectar la diferencia entre agujas activas y placebo en los puntos activos, el tratamiento con placebo del presente estudio combinó el empleo de agujas placebo con puntos simulados. Sin embargo, esto se asoció con diferentes expectativas del paciente respecto de los resultados.

Otro punto es la duración del tratamiento de acupuntura para los sofocos. Las participantes del grupo activo continuaron mejorando durante la última semana de tratamiento mientras que en el grupo placebo, las mujeres experimentaron una mejoría inicial en la intensidad de los sofocos, que luego se mantuvo.

Por tanto, la acupuntura individualizada es una terapia prometedora para los sofocos en mujeres posmenopáusicas. A pesar de la muestra relativamente pequeña y del tratamiento con acupuntura placebo no del todo óptimo, el presente estudio mostró una diferencia significativa respecto de la disminución de la intensidad de los sofocos en mujeres posmenopáusicas tratadas con acupuntura en comparación con las que recibieron placebo.

Los autores concluyen que se requieren estudios bien diseñados, a gran escala, de mayor duración para determinar la eficacia de la acupuntura para los sofocos posmenopáusicos.

## 8 - Uso Potencial de la Prueba de Viabilidad Celular con Trifosfato de Adenosina en el Cáncer de Endometrio

Tam K, Ng T, Ngan Y y colaboradores

University of Hong Kong, Hong Kong, China

[Potential Use of the Adenosine Triphosphate Cell Viability Assay in Endometrial Cancer]

Journal of the Society for Gynecologic Investigation  
13(7):518-522, Oct 2006

*Un estudio demostró la posibilidad de emplear la prueba de viabilidad celular con trifosfato de adenosina para determinar la sensibilidad a los agentes citotóxicos en muestras de tejido neoplásico de pacientes con carcinoma de endometrio*

La quimioterapia con agentes citotóxicos no posee un papel importante en el tratamiento del cáncer de endometrio en estadios iniciales, pero se emplea cuando la enfermedad es avanzada o presenta recurrencia. La doxorubicina y el cisplatino han constituido los fármacos más indicados en tales casos, y la tasa de respuesta a la monoterapia oscila entre 20% y 30%. La experiencia con la combinación de esos agentes u otros es reciente y se ha notificado una tasa de respuesta del 54% al indicar la asociación de doxorubicina, cisplatino y paclitaxel. No obstante, la incidencia de eventos adversos, especialmente neurológicos, es muy elevada; por lo tanto, la utilidad de la quimioterapia para las mujeres con cáncer de endometrio avanzado es limitada.

Al comentar acerca de su propia experiencia, los autores de este trabajo señalan la infrecuente indicación de quimioterapia para las pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma endometrial asistidas en su servicio durante la última década (12 casos). El porcentaje de respuesta terapéutica a la monoterapia con doxorubicina correspondió a 10%, cifra inferior a la notificada en la literatura médica, y la supervivencia promedio de las mujeres fue de sólo 7 meses.

La prueba de viabilidad celular con trifosfato de adenosina (PVC-ATP) ha sido empleada para valorar el efecto de la quimioterapia en cultivos de líneas celulares de cáncer uterino. Con el fin de comprobar la factibilidad del uso de esa prueba para determinar la sensibilidad intrínseca de las células tumorales a los agentes citotóxicos, los autores de este artículo realizaron dicho estudio a un grupo de 33 pacientes con cáncer de endometrio.

#### Materiales y método

Participaron de la investigación 33 mujeres con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio (32 adenocarcinomas endometrioides y 1 adenocarcinoma no especificado), quienes concurren al departamento de obstetricia y ginecología de un hospital de alta complejidad, en Hong Kong, para estadificación de la enfermedad entre agosto de 1998 y julio de 2001.

Los investigadores obtuvieron una muestra de la pieza quirúrgica extraída durante la histerectomía, la cual fue utilizada para análisis mediante PVC-ATP, de acuerdo con las técnicas descritas previamente. La concentración de ATP en las células tumorales expuestas a los agentes citotóxicos se comparó con la expresada por cultivos de control. Debido a que la cantidad de ATP se correlaciona con el número de elementos celulares vitales, esta comparación permite calcular la fracción de células supervivientes.

Los autores examinaron la sensibilidad a los siguientes fármacos: cisplatino, carboplatino, paclitaxel, etoposido, doxorubicina, 4-epidoxorubicina y topotecán.

Para permitir la comparación de los resultados con los informados en los estudios preliminares basados en cultivos celulares, los autores definieron la sensibilidad a la quimioterapia cuando la fracción de supervivencia, según la medición del ATP, era 0.5 o menor, en comparación con la población de control, al utilizar el 50% de la concentración plasmática máxima de los agentes quimioterápicos ( $FS_{50}$ ).

## Resultados

La edad promedio de las participantes fue 57 años (34 a 99 años), y el período transcurrido entre el diagnóstico y la inclusión en el estudio correspondió a 48 meses en promedio (3 a 61 meses). Todas las pacientes fueron sometidas a histerectomía y salpingooforectomía bilateral con fines de estadificación quirúrgica y en algunos casos seleccionados se realizó linfadenectomía pelviana.

Las mujeres con enfermedad en estadio 3C recibieron radioterapia posquirúrgica.

La PVC-ATP pudo realizarse sólo en 32 muestras de cáncer de endometrio, debido a contaminación bacteriana de la restante.

En el momento del análisis, 4 pacientes (12.5%) presentaron extensión de la enfermedad, una de ellas en vagina, dos participantes, en pelvis y vagina, y la cuarta mostró metástasis a distancia. El primer caso fue tratado con radioterapia, las dos mujeres con recurrencia a nivel pelviano recibieron doxorubicina debido a que ya se les había administrado radioterapia y la última paciente optó por un tratamiento sintomático. Respecto del seguimiento ulterior de esos casos, las pacientes tratadas con doxorubicina fallecieron luego de aproximadamente 7 meses. La  $FS_{50}$  para dicho agente quimioterápico correspondió a 98% y 100%, en cada caso, hallazgo concordante con la evolución clínica. La única participante en quien la  $FS_{50}$  fue  $< 0.5$  se encontraba en estadio 1C de la neoplasia y no recibió quimioterapia.

La comparación de la sensibilidad de las células tumorales a los fármacos evaluados indicó notable diferencia entre el carboplatino y los restantes (50% de las pacientes mostraron sensibilidad a ese agente). La mediana de la  $FS_{50}$  correspondió a 0.33 para el carboplatino, 0.71 para el cisplatino, 0.93 para el topotecán, 0.68 para el paclitaxel, 1.0 para la doxorubicina, 0.70 para el etopósido y 0.88 para la 4-epidoxorrubicina ( $p < 0.001$ ).

## Discusión y conclusión

El presente estudio resulta interesante ya que notifica la sensibilidad *in vitro* a diversos agentes citotóxicos de células neoplásicas endometriales provenientes de piezas quirúrgicas. No obstante, no es posible trasladar sus conclusiones a la práctica clínica debido a una serie de razones, fundamentalmente porque la respuesta de los pacientes a la quimioterapia depende no sólo de la sensibilidad a los fármacos sino también de otros factores (tratamiento previo, irrigación sanguínea del tumor, toxicidad de los medicamentos, entre otros).

En conjunto, los hallazgos de este trabajo concuerdan con los resultados informados en los ensayos clínicos previos. Se encontró sensibilidad (es decir  $SF_{50} < 0.5$ ) al cisplatino, al topotecán y a la 4-epidoxorrubicina en 25%, 9.4% y 21.9% de las participantes del estudio, respectivamente, cifras similares a las informadas en la literatura médica. Por el contrario, la respuesta a la doxorubicina y al carboplatino difirieron.

Respecto del carboplatino, se detectó sensibilidad en el 67% de los casos, porcentaje considerablemente superior al de los otros agentes citotóxicos examinados y al notificado en diferentes publicaciones (entre 28% y 77%). En cambio, algunos estudios han hallado una tasa de respuesta de hasta 87% al emplear la combinación de carboplatino y paclitaxel, por lo que se requieren ensayos adicionales para definir la utilidad de esa asociación en el tratamiento del cáncer de endometrio.

De acuerdo con varios investigadores, incluidos los autores del presente trabajo, la doxorubicina no es eficaz cuando se emplea como monoterapia (tasas de respuesta entre 10% y 30%); la PVC-ATP descrita indicó sensibilidad adecuada a ese fármaco en un solo caso (porcentaje de sensibilidad de 3.1%). La discrepancia entre las cifras mencionadas podría deberse a que la mayoría de las neoplasias analizadas en esta cohorte correspondieron a adenocarcinomas endometrioides, cuya sensibilidad a la quimioterapia difiere de la de otras variantes.

Durante los últimos 30 años, el principal papel de la quimioterapia ha correspondido al tratamiento paliativo del cáncer de endometrio; algunos ensayos clínicos más recientes han empleado la combinación de agentes citotóxicos, pero su utilidad se encuentra limitada por su considerable toxicidad. Además, el escaso número de pacientes con tal diagnóstico que reciben indicación de quimioterapia, junto con la respuesta insatisfactoria a dicha estrategia, han di-

ficultado la investigación de los fármacos quimioterápicos para las mujeres con carcinoma de endometrio. La PVC-ATP puede constituir una herramienta valiosa para agilizar la selección de las pacientes con posible sensibilidad a determinados agentes, y optimizar la valoración de su utilidad en los ensayos clínicos.

En conclusión, este trabajo demostró la factibilidad del empleo de la PVC-ATP en muestras de tejido neoplásico endometrial para valorar la sensibilidad intrínseca a los agentes citotóxicos. Esta prueba podría usarse para seleccionar nuevos fármacos a ser investigados en ensayos clínicos, pero su utilidad debe verificarse en una población de mayor tamaño y debe compararse con los resultados clínicos.



+ Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat053/07821015.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07821015.htm)



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