

Artículos distinguidos

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

1 - Arteria Umbilical Única y su Lateralidad en el Segundo Trimestre del Embarazo: Relación con Defectos Cromosómicos

Lubusky M, Dhaifalah I, Santavy J y colaboradores

University Hospital, Olomouc, República Checa

[Single Umbilical Artery and its Siding in the Second Trimester of Pregnancy: Relation to Chromosomal Defects]

Prenatal Diagnosis 27(4):327-331, Abr 2007

La evaluación ecográfica de los vasos del cordón umbilical entre las 16 y 22 semanas permite identificar la presencia de arteria umbilical única, y así orientar la búsqueda de alteraciones cromosómicas y malformaciones asociadas.

El hallazgo de arteria umbilical única (AUU) puede ocurrir en 0.2% a 2.0% de los partos, con una frecuencia 3 a 4 veces superior en embarazos múltiples, y ha sido vinculado con anomalías cromosómicas (AC) y malformaciones.

En el presente trabajo prospectivo, los autores investigaron la asociación entre AUU y AC en el segundo trimestre de gestación; al tiempo que evaluaron si es relevante la lateralidad de la arteria ausente.

Métodos

Para evaluar la incidencia de AUU se estudiaron entre las 16 y 22 semanas 2 147 embarazos con feto único, a los cuales se les iba a efectuar amniocentesis para evaluación del cariotipo fetal.

Previamente se había efectuado tamizaje para AC por medio de la combinación de edad materna (> 35 años), pruebas bioquímicas (alfa fetoproteína + gonadotropina coriónica humana + estriol no conjugado; valor de corte: > 1:250) y ecografía (anomalías estructurales asociadas [AEA] y marcadores de AC). La decisión de efectuar pruebas invasivas fue tomada por las pacientes luego de recibir asesoramiento.

El examen ecográfico se realizó por vía transabdominal con transductor de 5 MHz, y comenzó con un corte transversal oblicuo del abdomen fetal bajo, con inclusión de la vejiga y la región umbilical, para evaluar por mapeo en color las arterias umbilicales. También se realizó un escaneo detallado para detectar AEA y marcadores de AC, además de medir el diámetro biparietal, la circunferencia abdominal y la longitud del fémur. Los resultados se analizaron estadísticamente, con pruebas de chi cuadrado o exacta de Fisher, según correspondiera en cada caso.

Resultados

La edad materna > 35 años (38%), el resultado anómalo de las pruebas bioquímicas (47%), el examen ecográfico anormal (8%) u otras indicaciones (7%), fueron los motivos para efectuar un estudio del cariotipo fetal. El promedio de edad materna fue de 32 años (14 a 47 años), con 18 semanas de edad gestacional (16 a 22), y el diagnóstico de AUU se efectuó en 102/2 147 casos (4.8%), con ausencia de la arteria izquierda en 60/102 fetos (58.8%), y derecha en 42 casos (41.2%).

Se identificaron AEA o marcadores de AC por ecografía en 225 casos (10.4%), en una proporción significativamente superior entre fetos con AUU que con ambas arterias (25/102 o 24.5% versus 200/

2 045 o 9.8%; odds ratio [OR] = 3.0, IC 95%: 1.8-4.9, $p < 0.0001$); pero no se comprobaron diferencias significativas en la tasa de AEA, en relación con el lado de la arteria ausente (izquierda: 14/60 o 23.3% versus derecha: 11/42 o 26.2%; $p = 0.74$).

La presencia conjunta de AUU y anomalías estructurales mayores se comprobó en 25 casos, uno de los cuales era una trisomía 21 con marcadores de aneuploidía y ausencia de la arteria umbilical derecha; mientras que con 2 arterias se identificaron AEA mayores en 83 fetos, y sólo marcadores de aneuploidía en 117 casos.

En 2 019 embarazos el cariotipo fue normal, en tanto que 128 tuvieron AC (6.0%), e incluyeron 19 fetos con AUU (14.8%), todos con AEA; asimismo, en 109 fetos se identificaron 2 arterias umbilicales (85.2%), al tiempo que en 36/128 (28.1%) se detectaron AEA y no se observaron en 73/128 (57.1%). Los fetos con AUU mostraron una tasa de AC significativamente mayor, en comparación con los que presentaban ambas arterias (19/102 o 18.6% versus 109/2 045 o 5.3%; OR = 4.1, IC 95%: 2.3-7.1, $p < 0.0001$); pero en el grupo con AUU, no se comprobaron diferencias significativas en la tasa de AC en relación con la ausencia de la arteria izquierda o derecha (11/60 o 18.3% versus 8/42 o 19.0%, respectivamente; $p = 0.93$). El hallazgo aislado de AUU en la ecografía no se acompañó de AC fetales; mientras que las AEA se identificaron en todos los fetos con AC y AUU. En el feto con trisomía 21 sólo se habían detectado marcadores ecográficos de aneuploidía, como quistes bilaterales de los plexos coroideos, aumento de tamaño de la cisterna magna, hidronefrosis leve bilateral y ausencia de arteria umbilical derecha.

La incidencia de AUU en presencia de cariotipo normal fue de 4.1% (83/2 019 casos), pero entre los 83 fetos con AUU, en 6 casos (7.2%) se identificaron AEA en el escaneo ecográfico del segundo trimestre. Las anomalías encontradas en un caso incluyeron hipoplasia del ventrículo izquierdo, hidronefrosis, labio leporino y paladar hendido, con ausencia de arteria umbilical izquierda; mientras que otro feto presentó un defecto septal ventricular, agenesia renal, y hernia diafragmática, con ausencia de arteria umbilical derecha. Esta incidencia resultó comparable a la de los fetos con ambas arterias, que presentaron anomalías en 164/1 936 casos (8.4%, $p = 0.69$).

La AUU se detectó en el 14.8% de los fetos con AC (19/128 casos), e incluyeron 5/39 casos de trisomía 21 (12.8%), 8/16 con trisomía 18 (50%), 1/4 con trisomía 13 (25%), y 5/69 casos (7.2%) con otras AC, como síndrome de Turner, trisomía 16 y triploidías. Asimismo, el 100% de los 19 fetos con AC y AUU presentaron AEA en la ecografía del segundo trimestre, significativamente superior a lo observado entre los 109 fetos con ambas arterias, que presentaron otras anomalías en 36 casos (33%, $p < 0.0001$).

El diagnóstico de AUU se efectuó en 102 de los 2 147 casos evaluados (4.8%), cuya tasa de AC fue significativamente más alta que la observada con las 2 arterias (19/102 o 18.6% versus 109/2 045 o 5.3%; OR = 4.1, IC 95%: 2.3-7.1, $p < 0.0001$).

En 225 casos (10.4%) existieron AEA, con una tasa de AC significativamente superior en este grupo en comparación con los fetos sin dichas anomalías (55/225 o 24.4% versus 73/1 922 o 3.8%; OR = 8.2, IC 95%: 5.5-12.2, $p < 0.0001$).

La tasa de AC también fue superior entre los 107 casos con diagnóstico de malformaciones (5.0%), comparada con la observada en presencia de marcadores de AC solos (44/107 o 41.1% versus 84/2 040 o 4.1%: OR = 16.3, IC 95%: 10.2-25.9, $p < 0.0001$); asimismo, dichos marcadores se detectaron en 118 casos (5.5%) que no mostraron aumento en la tasa de AC (con marcadores: 11/118 o 9.3% versus sin ellos: 117/2 029 o 5.8%; OR = 1.7, IC 95%: 0.83-3.3; $p = 0.11$).

La presencia conjunta de anomalías ecográficas y AUU se asoció con AC en 19 de 25 fetos (76%), en contraste con los 1 845 casos con ambas arterias y sin alteraciones en la ecografía, que



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

presentaron un número significativamente inferior de AC (73 fetos, 4%; $p < 0.0001$).

Discusión

La incidencia de AUU en el segundo trimestre fue de 4.8% en esta serie, que resulta inferior a las cifras informadas para el primer trimestre, de 5.9% entre las 11 y 14 semanas, pero supera los valores publicados de 0.2% a 2.0% en el nacimiento. Los casos de AUU asociados con AC (19%) también se presentaron con una frecuencia muy inferior al 50% informado por otros autores para el primer trimestre, pero superaron el 8% referido en evaluaciones del segundo y tercer trimestre.

En el grupo con AUU, la incidencia de AC resultó casi 4 veces superior a la observada con cariotipo normal; sin embargo, los fetos con presencia aislada de AUU no mostraron AC. Por otra parte, todas las AEA presentes en el grupo con AUU y cariotipo anormal pudieron ser identificadas por ecografía en el segundo trimestre.

Para explicar la patogénesis de la AUU se han propuesto tres mecanismos: agenesia primaria de una arteria, atresia o atrofia secundarias de una de ellas, o persistencia de la arteria alantóidea original del tallo corporal; aunque se considera que el mecanismo más probable es la atrofia.

La asociación de AUU con otras malformaciones fetales no está bien establecida, pero las anomalías más frecuentes son genitourinarias, sin un patrón característico; asimismo, pueden encontrarse malformaciones cardiovasculares y gastrointestinales. En este trabajo se identificaron AEA en un 25% de los casos con AUU, lo que superó en unas 2.5 veces la incidencia observada en fetos con las dos arterias (10%).

En coincidencia con informes previos, estos hallazgos indican que la ausencia de la arteria izquierda fue más común que la derecha (58.8% y 41.2%, respectivamente), aunque otros estudios no detectaron diferencias en la lateralidad. Este predominio se observó tanto en los fetos con cariotipo normal (59%) como en los que presentaron AC (58%); en concordancia con informes previos, y aunque no existen explicaciones para esta diferencia, se ha señalado que la arteria umbilical derecha tiende a ser de mayor longitud que la izquierda, lo que se propuso como mecanismo patogénico posible.

La evaluación de rutina del cordón umbilical es importante debido a las asociaciones encontradas entre AUU y malformaciones fetales, cariotipo anormal, retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro y bajo peso al nacer; sin embargo, no está clara la actitud diagnóstica ante el hallazgo de AUU.

No se discute la conveniencia del estudio ecográfico detallado para identificar malformaciones, al tiempo que ante el hallazgo aislado de AUU se recomienda un ecocardiograma fetal. Cuando los resultados de las evaluaciones sean normales, el embarazo se considerará de riesgo hasta el parto y será seguido con controles del crecimiento y bienestar fetal.

El hallazgo aislado de AUU se relaciona con malos resultados perinatales en la población general, con aumento de prematuros y una frecuencia doble de pesos por debajo del percentilo 10, además de un mayor número de cesáreas; asimismo, se asocia con un incremento de 6 veces en la mortalidad perinatal.

No existe una explicación clara para estos resultados, pero se ha informado que esos cordones presentan menor cantidad de gelatina de Wharton y un número inferior de espirales, por lo que está disminuida la resistencia ante situaciones de estrés, como la compresión durante el parto.

Todos los fetos con AC y AUU de esta serie presentaron otras anomalías identificadas por ecografía, al tiempo que las aneuploidías más frecuentes fueron las trisomías 18, 13 y 21, además de triploidía, 45 XO y trisomía 16, pero los casos con AUU aislada no presentaron AC.

Los autores opinan que la exploración sistemática del cordón con Doppler para identificar el número de arterias umbilicales, efectuada a las 20 semanas, probablemente constituya un método útil de diagnóstico, ya que el hallazgo de AUU debe llevar a la búsqueda exhaustiva de marcadores de AC y malformaciones asociadas, como hendiduras faciales, superposición de dedos, anomalías cardíacas o espina bífida, entre otras. No se comprobó que el lado de la arteria ausente resulte significativo;

asimismo, la AUU como único hallazgo aparente no constituye indicación para el estudio del cariotipo fetal, señalan los autores, ya que no se comprobó mayor riesgo de AC en este grupo.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/91146

2 - Regulación del Volumen de Líquido Amniótico

Beall M, Van den Wijngaard J, Van Gemert M, Ross M

Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, EE.UU.; University of Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos

[Regulation of Amniotic Fluid Volume]

Placenta 28(8-9):824-832, Ago 2007

Las características del flujo acuoso intramembranoso y placentario permiten explicar las alteraciones observadas en el volumen de líquido amniótico en ciertas condiciones fetales anormales.

En la segunda mitad de la gestación humana, la mayor parte del líquido amniótico (LA) proviene del pulmón y la orina fetal, para luego ser reabsorbido principalmente por deglución fetal; sin embargo, el balance entre producción y reabsorción del LA requiere de un mecanismo adicional, con absorción a través del amnios hacia la circulación fetal, el cual se ha denominando vía intramembranosa (IM). En la regulación del volumen de LA (VLA) también intervienen la hidratación fetal y el flujo placentario de agua. La regulación del flujo de agua en la placenta y las membranas fetales fue analizada recientemente con el objeto de evaluar los mecanismos responsables del mantenimiento del VLA. En el presente trabajo se discuten esos hallazgos y a continuación se hace una descripción de un modelo matemático de síndrome de transfusión de gemelo a gemelo (STGG), desarrollado en base a las características biofísicas del flujo de agua fetal.

Mecanismo del flujo IM

Los hallazgos efectuados en modelos ovinos sugieren que en la homeostasis del VLA interviene la modulación del flujo IM. Como la deglución es uno de los principales mecanismos de reabsorción de LA, se efectuó ligadura esofágica en fetos ovinos esperando observar el aumento posterior del VLA pero, aunque esto sucedió en los 3 días iniciales, luego de períodos más prolongados el volumen se redujo, aun con producción sostenida de orina, lo que sugiere mayor flujo IM. Asimismo, la infusión con LA exógeno o la estimulación de la excreción urinaria fetal incrementaron la reabsorción de LA, por lo que se sugirió un posible mecanismo dinámico de retroalimentación que regularía las vías de reabsorción.

Se han propuesto numerosas teorías sobre el mecanismo específico que regula el flujo IM, que parece ser el factor clave en la homeostasis del VLA. Una de ellas sostiene que el gradiente osmótico del LA hipertónico al plasma fetal isotónico sería una de las fuerzas impulsoras del flujo IM, como se observa en ovejas y seres humanos, pero este gradiente que favorece el flujo no se comprueba en ratas y ratones. Este fenómeno se ha explicado por el efecto de la capa inmóvil (*unstirred layer*), referido a una capa preepitelial de líquidos sin movimientos que genera diferencias significativas en la concentración de solutos entre la superficie de la membrana y el plasma o el LA. Es poco probable que la movilización del LA al plasma fetal sea impulsada por fuerzas hidrostáticas, dado que la presión en la cavidad amniótica es inferior a la de la circulación fetal.

Se comprobó que la ligadura esofágica se asocia con aumento en la expresión génica del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en amnios y corion fetal, por lo que se propuso que la reabsorción de agua estaría potenciada por la neovascularización inducida por el VEGF.

Los estudios en modelos animales han demostrado que la reabsorción de LA aumenta cuando se induce mayor excreción de

orina fetal, aunque la permeabilidad de la membrana a la difusión del tecnecio se mantiene constante; asimismo, se comprobó que el flujo IM se correlaciona fuertemente con las diferencias osmóticas, pero existe un componente que es osmóticamente independiente, con permeabilidad a las proteínas y coeficiente de reflexión cercano a 0, semejante al sistema linfático. Estos hallazgos se han interpretado como indicios de un transporte activo de líquido y solutos desde el LA a la circulación fetal, tanto en el amnios como en la pared vascular fetal.

Para la mayor parte de los autores el flujo IM se produce por canales convencionales que pueden ser transcelulares o paracelulares, y es impulsado por fuerzas osmóticas e hidrostáticas, con un probable efecto de capa inmóvil. El transporte activo de sodio podría ser un factor regulador, dado que las variaciones relativamente leves en el flujo de sodio se asociarían con cambios significativos en el VLA; también es probable que intervengan otras fuerzas, ya que se ha observado que parte del flujo IM no depende de factores osmóticos.

Un aspecto importante es el pasaje transcelular de agua libre, un proceso mediado por canales de agua en la membrana celular, no afectado por el aumento de VEGF ni por la transferencia de sodio. Este flujo acuoso es un proceso pasivo, pero es posible que la expresión y localización de los canales de agua puedan ser objeto de modulación.

Mecanismo del flujo placentario

La información disponible indica que el flujo placentario de agua podría estar impulsado tanto por fuerzas hidrostáticas como osmóticas, pero no está claro cuál es realmente el mecanismo principal en el embarazo normal, dado que podría variar en las distintas especies y etapas de la gestación. Asimismo, es posible que algunas de las fuerzas que impulsan el flujo transplacentario se originen localmente, como las diferencias hidrostáticas locales o las capas inmóviles de líquido, que resultan virtualmente indetectables. Cualquiera sea el mecanismo predominante, la transferencia placentaria de agua involucra, al menos en parte, el transporte transcelular de agua libre de solutos, con la probable participación de canales celulares de membrana en el proceso de transporte acuoso. A continuación, los autores describen las características de las acuaporinas (AQP), proteínas integrantes de los canales de agua, y exponen los datos que relacionan estas proteínas con la regulación del flujo de agua durante el embarazo.

AQP

Son proteínas de los canales de agua de la membrana celular, de unos 30 kD aproximadamente (26-34 kD), cuya estructura tridimensional parece ser similar. Se trata de proteínas hidrofóbicas IM, que se organizan como tetrámeros, pese a que cada monómero forma un poro central hidrofílico y actúa como un canal acuoso independiente; algunas AQP permiten el pasaje adicional de glicerol, urea y otras moléculas de mayor tamaño, por lo que se las ha denominado también como "acuagliceroporinas".

La regulación del flujo de agua que ejercen las AQP varía con su localización, dado que su expresión es distinta, por ejemplo, en cada área de los túbulos colectores renales e, incluso, dentro de la misma célula. La importancia de las AQP surge de varios informes que indicaron que la actividad y expresión de estas proteínas son reguladas de acuerdo con las necesidades del organismo.

AQP en las membranas fetales

La expresión de ARNm de AQP 1, 3, 8 y 9 se ha detectado en membranas fetales y placenta de variadas especies, lo que sugiere que estas proteínas cumplirían un papel en la regulación del flujo acuoso conceptual.

AQP1. Es una de las proteínas de los canales de agua de mayor expresión, que se encuentra en glóbulos rojos, membranas pulmonares apicales y basolaterales, túbulos renales proximales y descendentes hasta las asas de Henle, endotelio corneano y sincitiotrofoblasto placentario, además de otros tejidos. En ratones

knock-out, su ausencia inducida es patogénica, con descenso de la permeabilidad al agua en el túbulo proximal y alteración en la absorción de fluidos, pese a que estos ratones se reproducen con normalidad. Se ha demostrado expresión de ARNm para AQP1 en placenta ovina y murina, en aparente relación con los vasos placentarios. La expresión en placenta humana se ha comprobado cerca del término, pero aún no se conoce su localización celular.

AQP3. Es una acuagliceroporina menos efectiva como canal acuoso que la AQP1. Su expresión se detecta especialmente en túbulo colector y otros sectores del riñón humano, al igual que en ratas y ratones, además de varios epitelios, piel, intestino, músculo, oído y pulmón. En ratones *knock-out*, su ausencia se asocia con defectos marcados de la capacidad de concentrar la orina y poliuria, pero sin problemas reproductivos, además de alteraciones en la elasticidad e hidratación de la piel.

Se ha detectado ARNm para AQP3 en placenta y membranas fetales humanas, ovinas y de ratas y ratones, mientras que la expresión proteica se demostró en amnios y placenta murina, ovina y humana, y en las membranas apicales del sincitiotrofoblasto humano.

AQP8. En modelos experimentales, la expresión génica de AQP8 se asoció con aumentos de 10 a 20 veces en la permeabilidad al agua, en forma similar a la AQP1. La función de la AQP8 es incierta y se ha detectado en colon, hígado y corazón de ratones, mientras que en seres humanos puede hallarse en hígado, colon y páncreas.

AQP9. También es una acuagliceroporina con permeabilidad a la mayor cantidad de moléculas pequeñas no polares, entre todas las AQP; no obstante, su efectividad como canal acuoso es inferior a la de AQP1 y AQP3. Se ha comprobado la expresión de AQP9 en hígado humano, mientras que en ratas se encuentra en hígado, testículo, bazo y cerebro, pero no es detectable en riñón.

AQP y regulación del flujo IM

Se ha demostrado que la expresión amniótica de AQP está bajo regulación hormonal, por la hormona antidiurética arginina vasopresina (AVP) sérica, ya que pueden encontrarse niveles altos de AVP en el LA de fetos con oligoamnios. En amnios humanos de pacientes con mayor VLA se demostró mayor expresión de AQP1, interpretada como un mecanismo de regulación ascendente y de respuesta compensadora al polihidramnios. La inducción de hipoxia fetal en ovinos se relacionó con incrementos de AQP1 en las membranas corioalantoideas, que podrían explicar el mayor flujo IM observado en estos fetos. Los estudios mencionados apoyan la hipótesis de que la AQP1 es un regulador primario del flujo acuoso por fuera del saco gestacional, a través del amnios.

AQP y regulación del flujo placentario de agua

Existe información que señala en forma indirecta la participación de las AQP en la regulación del flujo placentario de agua, dado que la permeabilidad de la placenta humana aumenta y se estabiliza al avanzar la gestación, con un patrón semejante al observado para la expresión de AQP3 de membrana, en ovejas y ratones. Estos datos, además de la localización en la membrana apical del sincitiotrofoblasto, hacen de esta AQP la principal candidata a regulador del flujo placentario de agua, mientras que los informes referidos a la AQP9 indican que no cumple ningún papel regulador en el flujo acuoso, pero sí actuaría sobre el flujo transplacentario de urea.

Correlación clínica

Modelo de transferencia de agua en la concepción humana en la transfusión de gemelo a gemelo

Los autores eligieron un modelo de STGG con base en los principios del flujo de agua presentados, con el objeto de ilustrar su aplicación en una situación clínica.

El STGG es una complicación grave de las gestaciones gemelares monocoriónicas, provocada por la transfusión fetofetal desde el gemelo donante al receptor, a través de anastomosis vasculares placentarias, en cuyo caso se presentan asimetrías en el VLA y el crecimiento fetal. Se realizó un modelo de flujo acuoso en una gestación complicada con STGG, con el que se intentó predecir los resultados de los distintos tratamientos, para lo que se asumió que la única fuente de agua para el volumen creciente de LA provenía del flujo transplacentario desde la sangre materna a la circulación de ambos fetos.



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

Para describir el flujo de líquidos dentro de cada gemelo y entre ellos se empleó una serie de ecuaciones que describieron el desarrollo arterial fetal y los volúmenes de sangre venosa, además de tomar en cuenta otros factores relacionados, como osmolalidad, presión coloidosmótica, mediadores del sistema renina-angiotensina (SRA) y VLA, entre otros. Los parámetros ingresados al modelo fueron el diámetro y tamaño de las anastomosis a lo largo del embarazo y la cantidad de placenta compartida por los gemelos.

El sistema matemático mostró el descenso en el volumen de sangre y de líquido corporal total en el feto donante, que condujo a hipotensión, disminución de la tasa de producción de orina, menor osmolalidad en sangre y reducción de la presión coloidosmótica; esta última, de mayor grado que el descenso de presión capilar total, por lo que disminuyó el flujo transplacentario de líquidos. El retraso de crecimiento en el feto donante se asoció con disminución en la producción de orina, superior a los cambios en la deglución fetal y el flujo IM, por lo que el incremento del VLA de ese feto resultó inferior a lo normal, e incluso menor, pese al flujo anastomótico suficiente. Finalmente, el feto donante quedó adherido a la pared uterina e inmovilizado (*stuck twin*), mientras que en el feto receptor las alteraciones contrarias generaron mayor crecimiento y aumento del volumen de sangre, que condujo a hipertensión leve, mayor producción de orina fetal, incremento de la presión coloidosmótica y del flujo transplacentario, con el polihidramnios como consecuencia.

La incapacidad del gemelo donante para hidratarse por deglución de LA empeoró su hipotensión y activó el SRA, lo que aumentó la transfusión de mediadores al gemelo receptor. Estos mediadores del SRA disminuyen la poliuria del gemelo receptor, con aumento de presión capilar y venosa, incremento del pasaje de líquidos al espacio intersticial y, como consecuencia, hidropesía, que se acompaña de reducción del VLA.

Modelo de tratamiento en el STGG

El modelo antes descrito fue aplicado en la evaluación de los probables resultados del tratamiento, para lo que se utilizaron resultados clínicos conocidos como método de valoración de la confiabilidad.

La amniorreducción o remoción del LA del saco gestacional con polihidramnios ha sido largamente utilizada en el tratamiento del STGG, dado que se asocia con disminución rápida de la presión del LA, con lo que aumenta en forma aguda el flujo transplacentario de líquidos hacia los dos gemelos. Como consecuencia, se incrementa el volumen de sangre y la presión en el donante, con lo que crecen su producción urinaria y el VLA pero, luego de un tiempo, estos efectos disminuyen, por lo cual la amniorreducción debe considerarse un método transitorio, sin beneficios a largo plazo. En la práctica, este tratamiento se realiza en forma seriada, con mejorías temporarias luego de cada episodio, pero con incremento en el riesgo de pérdida fetal y beneficio incierto sobre el feto donante, gravemente afectado.

Otro tratamiento propuesto para el STGG consiste en la septostomía, efectuada para convertir una gestación biamniótica en monoamniótica, pero la evaluación con el modelo matemático utilizado no pudo demostrar que la evolución fetal se modifique con esta técnica y sugiere que se asocia con beneficios limitados a largo plazo.

Se han logrado éxitos con la coagulación láser de los vasos anastomóticos por fetoscopia, lo que coincide con los resultados del modelo matemático que predijo beneficios con esta terapia tanto para el feto donante como para el receptor. Asimismo, los ensayos clínicos demostraron la superioridad de la terapia láser sobre la amniorreducción, en especial para los fetos afectados más gravemente, lo que indica que el modelo matemático propuesto reflejó la realidad clínica en forma confiable.

Conclusión

El flujo de agua a través de la placenta se incrementa con el aumento de las necesidades fetales y parece ser relativamente independiente de las modificaciones maternas transitorias. Al momento de la concepción, la circulación de agua debe sostener el crecimiento fetal y el volumen plasmático, además de permitir la existencia de cantidades adecuadas de LA para el crecimiento y desarrollo fetal.

La permeabilidad de las membranas biológicas al agua parece ser el principal regulador del flujo acuoso, dentro de y entre los

compartimientos fetales; además, la permeabilidad placentaria al agua parece estar regulada en el sincitiotrofoblasto y variar de acuerdo con la edad gestacional. Las modificaciones en la osmolalidad fetal o materna, la presión oncótica, las presiones relativas o el flujo circulatorio placentario pueden alterar el flujo de agua en la placenta; asimismo, en la regulación del VLA participa el flujo IM que, a través del amnios, se dirige hacia los vasos fetales, pero los mecanismos aún son discutibles. Se ha propuesto que los canales de agua o AQP intervienen en la regulación del flujo IM, pero se necesitan más investigaciones a fin de establecer qué alteraciones del transporte acuoso son responsables en casos de oligoamnios idiopático y polihidramnios, al igual que para determinar si es posible influir en el curso de estos cuadros por medio de la manipulación del transporte de agua.

Los autores desarrollaron un sistema matemático en el que utilizaron la descripción física del flujo de agua dentro de y durante la concepción, que fue aplicado en un modelo de STGG y en la evaluación de posibles tratamientos. Los resultados obtenidos mostraron buena concordancia entre las predicciones del modelo y los datos experimentales, lo que indica confiabilidad aceptable; así, este modelo podría ser de ayuda en el desarrollo de tratamientos para las alteraciones del VLA, basados en las características biofísicas del flujo de agua en membranas biológicas.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92632

3 - Influencia de una Dieta muy Rica en Vegetales, Frutas y Fibra y Baja en Grasas sobre el Pronóstico luego del Tratamiento para el Cáncer de Mama

Pierce J, Natarajan L, Stefanick M y colaboradores

University of California, San Diego; Stanford University, Stanford, EE.UU.

[Influence of a Diet Very High in Vegetables, Fruit, and Fiber and Low in Fat on Prognosis Following Treatment for Breast Cancer]

JAMA 298(3):289-298, Jul 2007

En mujeres con antecedente de cáncer de mama en estadio temprano, la adopción de una dieta rica en vegetales, frutas y fibra y baja en grasas no redujo la recidiva ni la mortalidad durante 7.3 años de seguimiento.

Los resultados de estudios preclínicos indican que los alimentos vegetales contienen sustancias anticancerígenas. Es probable que una dieta rica en vegetales y frutas reduzca el riesgo de cáncer de mama (CM), en tanto que una alta en grasas lo aumente. Sin embargo, las pruebas respecto de una asociación entre una dieta rica en vegetales y frutas y baja en grasas y la prevención de la progresión del cáncer se han encontrado mezcladas en estudios epidemiológicos.

El análisis preliminar de los datos del *Women's Intervention Nutrition Study* (WINS) mostró que la reducción del consumo de grasa se asoció con una mejoría estadísticamente significativa marginal sobre la supervivencia sin recaída del CM.

El *Women's Healthy Eating and Living* (WHEL) fue un estudio aleatorizado que evaluó si un patrón alimentario rico en vegetales, frutas y fibra y bajo en grasas reduce el riesgo de nuevo CM primario o de recidiva y de la mortalidad por todas las causas en mujeres con CM en estadio temprano ya tratado.

Métodos

Los investigadores compararon dos patrones alimentarios: a un grupo de intervención se le aconsejó adoptar un patrón rico en vegetales, frutas y fibras y bajo en grasas; al grupo de comparación se le aconsejó seguir la dieta de "5 por día". El estudio examinó las hipótesis primarias sobre la asociación entre el patrón alimentario y un mayor intervalo sin eventos de CM y aumento de

la supervivencia global en mujeres ya tratadas por CM en estadio temprano.

Las participantes fueron incluidas en 7 centros entre 1995 y 2000. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de carcinoma de mama primario invasor operable clasificado de acuerdo con los criterios del *American Joint Committee on Cancer (IV)* como estadio I (1 cm o mayor), estadio II o estadio IIIA en los últimos 4 años; edad en el momento del diagnóstico entre 18 y 70 años; tratamiento con disección axilar y mastectomía total o tumorectomía seguido de radiación mamaria primaria; ausencia de quimioterapia (QT) actual; ausencia de enfermedad recurrente o CM nuevo desde la finalización del tratamiento local inicial y ausencia de otro tipo de cáncer en los últimos 10 años. Las participantes fueron asignadas al azar al grupo de intervención o al grupo de comparación.

La intervención intensiva se brindó mediante consejo telefónico sumado a 12 clases de cocina durante el primer año y boletines informativos mensuales durante el estudio. El protocolo comprendió tres fases. Durante la primera (3 a 8 llamadas en 4 a 6 semanas), los consejeros se enfocaron en la capacidad de implementar los objetivos del estudio que consistieron en la ingesta diaria de 5 porciones de vegetales más 16 onzas (28.7 gramos por cada onza) de jugo de vegetales, 3 porciones de fruta, 30 g de fibras, y 15% a 20% del valor calórico total (VCT) de grasas.

La fase 2 (5 meses) se centró en el autocontrol y las barreras para la adhesión. La fase 3 se enfocó en mantener la motivación por el patrón alimentario del estudio. Durante el primer año, las participantes recibieron un promedio de 18 llamados, concurren a 4 a 12 clases de cocina y recibieron 12 boletines informativos. Luego de 4 años recibieron un promedio de 31 llamados telefónicos y 48 boletines informativos.

A las mujeres asignadas al azar al grupo de comparación se les entregó material impreso sobre una dieta con una recomendación diaria de 5 porciones de vegetales y frutas, > 20 g de fibra y < 30% del VCT de grasas. Este grupo asistió a 1 a 4 clases de cocina durante el primer año y recibió 24 boletines informativos en los 4 años.

El consumo alimentario fue evaluado mediante 4 registros de comida de 24 horas en días al azar durante 3 semanas para días de semana y fin de semana. Estos registros fueron programados para todas las participantes al inicio, al año, a los 4 años, 6 años y en 50% de muestras al azar a los 6, 24 y 36 meses.

Los criterios principales de valoración fueron: el resultado combinado de recidiva de CM invasor o nuevo CM y la mortalidad por cualquier causa. Las recidivas fueron clasificadas como metástasis locales o regionales o a distancia. El carcinoma *in situ* no se consideró un resultado del estudio. El intervalo sin eventos de CM fue definido como el tiempo entre la inclusión y la aparición de un evento de este tipo.

Resultados

En total, fueron aleatorizadas 3 107 participantes entre 1995 y 2000. La muestra final del estudio incluyó a 1 537 mujeres en el grupo de intervención alimentaria y a 1 551 en el grupo de comparación. La fecha de finalización del estudio fue el 1 de junio de 2006.

La aleatorización logró grupos altamente comparables respecto de las características demográficas, el CM (estadio, grado, compromiso ganglionar, receptores hormonales, tiempo desde el diagnóstico hasta la aleatorización y requisitos para la prueba de BRCA1/2) y el tratamiento (cirugía y radiación).

En los análisis de modificación alimentaria, sólo fueron incluidas las participantes sin un criterio de valoración del estudio en el momento de la evaluación. Al inicio no se observaron diferencias entre los grupos respecto del consumo de vegetales, frutas o fibras, o del consumo de calorías en forma de grasas con una ingesta diaria promedio de ambos grupos de 7 porciones de vegetales y frutas. No se observaron diferencias entre los grupos en el peso corporal o el consumo de energía.

En el grupo de comparación, la ingesta de vegetales, frutas o fibra se modificó sólo ligeramente en los 6 años posteriores a la aleatorización, mientras que el consumo de calorías como grasas aumentó 13%.

En el grupo de intervención, el patrón alimentario se modificó en forma sustancial y se alcanzó una importante diferencia entre los grupos, la cual se mantuvo durante los 6 años de estudio. La adhesión

global fue 91% mayor en el grupo de intervención a los 6 meses y persistió 61% más elevada que en el grupo de comparación a los 6 años. Luego de un año, el grupo de intervención había incrementado el consumo total promedio de vegetales y frutas a 12 porciones por día. Esta modificación reflejó un aumento mayor en el consumo de vegetales, con un promedio de 7.8 porciones/día luego de un año, que persistió relativamente alto con 6 porciones/día en el seguimiento a los 4 años.

Luego de 4 años, las diferencias relativas en el consumo promedio entre los grupos fueron +65% para las porciones de vegetales, +25% para las porciones de frutas, +30% para las fibras y -13% para el consumo de calorías como grasas. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas. La concentración plasmática de carotenoides —un biomarcador del consumo de vegetales y frutas— resultó 73% más elevada en el grupo de intervención que en el grupo de comparación luego de 1 año y 43% más alta luego de 4 años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Además, se identificaron cambios en las concentraciones de triglicéridos y del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad específicos del grupo de intervención, lo que apoya las modificaciones en el consumo de grasas e hidratos de carbono. Los grupos de estudio difirieron en menos de 80 kcal/día en el consumo de energía y en menos de 1 kg de peso en cualquier momento del estudio.

Durante el estudio, 518 participantes presentaron un evento de CM: 16.7% del grupo de intervención y 16.9% del grupo de comparación. Las curvas de supervivencia sin enfermedad fueron idénticas en ambos grupos. El *hazard ratio* (HR) luego del ajuste por el empleo de estrógenos, ooforectomía y factores de estratificación (estadio tumoral, sitio clínico y edad) al inicio fue 0.96 (IC 95% 0.8-1.14; $p = 0.63$). El coeficiente de probabilidad para interacciones con la edad, índice de masa corporal (IMC), actividad física, consumo de energía, características del tumor original y años desde el diagnóstico hasta el ingreso al estudio no fue significativo. Los HR para los efectos de la intervención sobre eventos de CM adicionales por características clínicas y demográficas de base no fueron significativos.

Durante el estudio ocurrieron 315 fallecimientos; 10.1% en el grupo de intervención y 10.3% en el grupo de comparación. Más del 80% de las muertes se debieron a CM. El HR asociado con el tratamiento fue 0.91 (IC 95% 0.72-1.15, $p = 0.43$) luego del ajuste por el empleo de antiestrógenos, ooforectomía bilateral y por factores de estratificación. El coeficiente de probabilidad para las interacciones con la edad, IMC, actividad física, consumo de energía, características del tumor original y años desde el diagnóstico no fue estadísticamente significativo; tampoco lo fueron los efectos de la intervención sobre la mortalidad de cualquier subgrupo de mujeres clasificado de acuerdo con covariables mayores.

Dentro de cada cuartilo de los componentes dietarios objetivo, el grupo de intervención alcanzó una modificación significativa respecto del inicio. Sin embargo, no hubo pruebas de un patrón definido de efecto de la intervención para los eventos de CM o de mortalidad de acuerdo con cualquier subgrupo de dieta de base y los hallazgos estadísticamente significativos en 2 de 40 niveles comparados son los que se esperarían por azar.

Discusión

En el presente estudio aleatorizado de intervención alimentaria para alcanzar una modificación sustancial con una dieta rica en vegetales, frutas y fibras y baja en grasas, el riesgo de presentar nuevos eventos de CM y la supervivencia no se vieron alterados en mujeres ya tratadas por CM en estadio temprano. No se observaron beneficios significativos en la recidiva en general entre subgrupos de población caracterizados por aspectos demográficos, dieta de base o tipo tumoral inicial. Si bien las tasas de mortalidad por CM en los EE.UU. disminuyeron durante el período de estudio, la similitud en los patrones de supervivencia entre los grupos del estudio WHEL sugiere que el seguimiento continuado no alteraría los resultados obtenidos.

La ausencia de efecto sobre los eventos de CM o sobre la mortalidad por todas las causas durante los 7.3 años de seguimiento del presente estudio no descarta la posibilidad de mejoría de la supervivencia dentro de la presente cohorte. Los investigadores no exploraron el hecho de que el aumento de la actividad física y la

pérdida de peso pudieran beneficiar a las sobrevivientes de CM. Además, el presente estudio no examinó si el consumo de una dieta rica en vegetales, frutas y fibra y baja en grasas en edades tempranas podría modificar el riesgo de CM primario.

Los autores concluyen señalando que el presente estudio con seguimiento de 7.3 años en mujeres con antecedentes de CM en estadio temprano no demostró que la adopción de un patrón alimentario con alto contenido en vegetales, frutas y fibras y bajo en grasas prevenga la recidiva de CM o la muerte en comparación con una dieta de frutas y vegetales "5 por día".

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/91948

4 - Evolución Respiratoria en Fetos Pretérmino Pequeños para la Edad Gestacional con o sin Doppler de la Arteria Umbilical Anormal e Hipertensión Materna o sin ella

Torrance H, Mulder E, Visser G y colaboradores

University Medical Center Utrecht, Utrecht, Países Bajos

[Respiratory Outcome in Preterm Small for Gestational Age Fetuses with or without Abnormal Umbilical Artery Doppler and/or Maternal Hypertension]

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
20(8):613-621, Ago 2007

Los fetos pequeños para la edad gestacional con un Doppler anormal tienen una evolución respiratoria neonatal similar a aquellos con resultados normales. En estos casos, los fetos de madres con síndrome HELLP presentan una evolución respiratoria neonatal significativamente peor.

La disfunción uteroplacentaria es responsable de la mayoría de los casos de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Estos fetos representan un subgrupo de los denominados pequeños para la edad gestacional (PEG). Los fetos PEG también incluyen aquellos que son pequeños debido a causas constitucionales o genéticas.

A la fecha no se ha comparado la evolución respiratoria entre los fetos pretérmino PEG con Doppler anormal (PEG-A), que probablemente representan los verdaderos fetos con RCIU, y aquellos fetos prematuros PEG con Doppler normal (PEG-N). Los primeros estudios en este campo incluyeron una amplia variación de la edad gestacional (de 25 a 42 semanas) y no consideraron los posibles efectos de la enfermedad materna (hipertensión) sobre la evolución respiratoria de los niños pretérmino.

La hipótesis de los autores fue que los fetos pretérmino PEG-A tienen menos morbilidad respiratoria comparados con los fetos PEG-N de la misma edad gestacional (EG), debido a una maduración pulmonar acelerada durante la insuficiencia placentaria, y que los fetos PEG-A de embarazadas hipertensas tienen más morbilidad respiratoria en comparación con los fetos PEG-A, sin hipertensión materna, debido al daño pulmonar provocado por la condición de la madre.

El propósito de este estudio fue evaluar una población de neonatos prematuros (EG inferior a 34 semanas) con un peso al nacimiento menor que el percentilo 10 y correlacionar los hallazgos del eco-Doppler y la hipertensión materna con la evolución respiratoria neonatal.

Material y métodos

De una base de datos se seleccionaron todos los neonatos con un peso al nacimiento menor que el percentilo 10 y una EG inferior a 34 semanas, nacidos entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2003.

De las historias obstétricas se extrajeron los siguientes datos: el tratamiento con esteroides prenatal, la hipertensión materna, el índice Doppler (índice de pulsatilidad [IP] de la arteria umbilical en la semana previa al nacimiento), gestación múltiple, ruptura prematura de membranas pretérmino, EG al nacimiento y tipo de

parto. El tratamiento con esteroides consistió en 2 dosis de 12 mg de betametasona, se consideró óptimo en los niños cuyas madres recibieron 2 inyecciones más de 24 horas previas al nacimiento. Fue considerado incompleto si sólo se administró 1 dosis antes del nacimiento o si pasó tiempo insuficiente entre la administración de la segunda dosis y el nacimiento (menos de 24 horas). La enfermedad hipertensiva materna se definió como hipertensión inducida por el embarazo (HIE), preeclampsia (PE) o síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas).

Con respecto a la información neonatal se registró el peso al nacimiento, el sexo, el puntaje de Apgar, el pH de la arteria y vena del cordón umbilical, la presencia y el grado del síndrome de distrés respiratorio (SDR), necesidad de tratamiento surfactante y número de dosis, ventilación, presencia de enfermedad pulmonar crónica y mortalidad neonatal. Se consideró esta última como la muerte ocurrida dentro de los primeros 28 días de vida.

Resultados

Se incluyeron 187 niños. El 24% (n = 45) tuvo un examen Doppler normal y constituyó el grupo PEG-N. Los 142 con signos de insuficiencia placentaria (IP anormal) se consideraron como RCIU y constituyeron el grupo PEG-A. El subgrupo HELLP contuvo el mayor porcentaje de mujeres «enfermas», dado que en el 63% al 80% de los casos se terminó el embarazo (al menos en parte) por motivos maternos.

El grupo PEG-A mostró una tendencia leve hacia una mejor evolución respiratoria comparado con el grupo PEG-N. Sin embargo, no se observó diferencia significativa en dicha evolución al corregir por los factores de confusión. Se halló una tendencia hacia una mayor mortalidad neonatal en el grupo PEG-A.

No se observó diferencia significativa en la evolución entre los fetos PEG-N con madre hipertensa o no, a pesar de ajustar por los factores de confusión.

Dentro del grupo con Doppler normal, y luego de realizar el ajuste, los fetos en el grupo de madres hipertensas tuvieron una mayor probabilidad de presentar SDR.

Los autores dividieron al grupo de hipertensión materna para observar si la gravedad de la enfermedad influía en la evolución. Esta última fue peor en el subgrupo de mujeres con síndrome HELLP comparado con las madres normotensas luego de corregir por los factores de confusión. El *odds ratio* (OR) para SDR fue 5.6. Al comparar HIE/PE con el síndrome HELLP, nuevamente la evolución respiratoria neonatal fue significativamente peor en el último subgrupo.

El tratamiento con corticoides prenatal fue completo en 146 pacientes. La evolución respiratoria no fue mejor en el grupo tratado respecto de aquel que no recibió tratamiento.

Discusión

En este estudio no se encontraron diferencias en la evolución respiratoria entre los niños PEG con o sin Doppler anormal de la arteria umbilical. Los niños que probablemente representen los verdaderos casos de RCIU son aquellos con Doppler anormal debido a insuficiencia placentaria. Dentro del grupo con Doppler anormal hubo una gran diferencia en la evolución en relación con la ausencia o presencia de enfermedad hipertensiva materna con una peor evolución en los niños de mujeres con síndrome HELLP.

La corrección por potenciales factores de confusión hace que los resultados de este estudio sean confiables. Sin embargo, cuando las variables están estrechamente relacionadas, realizar este ajuste puede reducir el efecto aparente de la variable independiente (resultados del Doppler y enfermedad hipertensiva materna). Esto puede llevar a una menor contribución de la variable independiente a la evolución. Los autores decidieron controlar por factores de confusión que tienen un efecto independiente comprobado sobre la morbilidad y la mortalidad. Según los autores, el presente estudio fue realizado adecuadamente, con un apropiado número de subgrupos y de este modo brinda un punto de vista razonablemente válido de la evolución respiratoria en esta población obstétrica específica.

La evolución pulmonar en niños PEG-N comparados con el grupo PEG-A indica que estos últimos no tienen una maduración pulmonar acelerada.

Los resultados de esta investigación sugieren que la enfermedad hipertensiva materna es responsable de las conclusiones diferentes

comunicadas por otros estudios. Al considerar a estas madres hipertensas se torna claro que los fetos PEG-A están más graves que aquellos con madres sanas. Esta diferencia fue exclusivamente explicada en el subgrupo HELLP (mayor incidencia significativa de SDR, grado de SDR y necesidad de tratamiento surfactante).

Se podría sugerir que la evolución respiratoria es peor en niños provenientes de embarazos complicados por el síndrome HELLP debido a un parto temprano, con una menor incidencia de tratamiento esteroide prenatal en caso de síndrome severo, pero en este estudio la diferencia en la evolución permaneció significativa luego de controlar por factores de confusión. Una posible explicación sería que el síndrome HELLP produce un aumento del estrés oxidativo en los fetos con disminución del crecimiento. El estrés oxidativo puede producir daño pulmonar y una evolución respiratoria neonatal mala.

El tratamiento con corticoides prenatal no tuvo efecto protector. Los fetos con crecimiento restringido están sometidos a un estrés intrauterino prolongado y a un estímulo de la glándula suprarrenal. De este modo, la administración de esteroides exógenos puede no producir efectos adicionales en este grupo en particular. Habría que reevaluar la utilización rutinaria de tratamiento con corticoides prenatal en niños PEG, puesto que se deben evitar los efectos adversos potenciales de los corticoides sobre el crecimiento, específicamente en este grupo que ya tiene un retraso en el crecimiento.

Conclusiones

Los fetos PEG con un estudio Doppler anormal tienen una evolución respiratoria neonatal similar a aquellos con resultados normales. En estos casos, no se observó una maduración pulmonar acelerada. Los fetos PEG-A de madres con síndrome HELLP tienen una evolución respiratoria neonatal significativamente peor que los fetos PEG-A con madres por otro lado sanas. Posiblemente el estrés oxidativo en el síndrome HELLP conduzca a daño más que a una maduración pulmonar. El tratamiento prenatal con corticoides no produjo menor enfermedad respiratoria. Parece importante reevaluar la utilización rutinaria de corticoides para la maduración pulmonar en esos infantes, debido al potencial efecto perjudicial de estas drogas sobre el crecimiento, que se debe evitar en este grupo que ya presenta una alteración en tal sentido.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/92640

5 - La Elevada Actividad de Src Promueve la Invasión Celular y la Motilidad en Células de Cáncer de Mama Resistentes al Tamoxifeno

Hiscox S, Morgan L, Nicholson R y colaboradores

Tenovus Centre for Cancer Research, Cardiff, Reino Unido

[Elevated Src Activity Promotes Cellular Invasion and Motility in Tamoxifen Resistant Breast Cancer Cells]

Breast Cancer Research and Treatment 97(3):263-274,
Jun 2006

La actividad de la quinasa Src parece cumplir un papel principal en la resistencia tumoral al tamoxifeno, por lo que el uso de inhibidores permitiría prevenir la diseminación y progresión de la enfermedad.

La resistencia endocrina (RE) es un grave problema en el tratamiento del cáncer de mama ya que en las pacientes, pese a una buena respuesta inicial, finalmente aparecen tumores sin sensibilidad endocrina. Las investigaciones se realizan en una línea de células de cáncer de mama resistentes al tamoxifeno (TamR), que sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y muestran características de crecimiento diferentes de las células progenitoras con sensibilidad endocrina. En el proceso de transición, las células adquieren un fenotipo más agresivo, con aumentos significativos de

la motilidad y comportamiento invasivo *in vitro*. En los tumores humanos, el EGFR cumple un papel central en la aparición y mantenimiento del fenotipo maligno, mientras que la proteína quinasa Src interviene en las vías de los receptores de varios factores de crecimiento. La quinasa Src parece cumplir un papel central en la invasión y motilidad tumoral, al tiempo que actuaría como un elemento clave en la regulación de procesos de vinculación dependientes de integrinas, junto con la quinasa de adhesión focal (FAK).

Los autores investigaron la contribución de la Src al fenotipo agresivo de células TamR, además de evaluar los resultados obtenidos con un agente inhibidor denominado AZD0530. Los hallazgos indican que la inhibición simultánea de la actividad de Src y EGFR muestra efectos marcadamente aditivos en la supresión de la invasividad tumoral observada *in vitro*.

Materiales y métodos

Las células TamR derivan de una línea celular de cáncer de mama denominada MCF7, que fue obtenida mediante técnicas adecuadas de cultivo y mantenida en condiciones estándar (atmósfera humidificada con CO₂ al 5%, a 37°C).

El inhibidor de Src, AZD0530 fue provisto por el fabricante y preparado de acuerdo con la técnica correspondiente antes de su empleo. La extracción de ARN total se efectuó mediante un procedimiento habitual, para obtener luego ADN por transcripción inversa de reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR); finalmente, se cuantificaron los niveles de expresión de Src y se visualizaron los productos amplificados con colorante en gel de agarosa.

Los cultivos celulares fueron tratados con AZD0530 y procesados a fin de provocar la lisis y determinar las concentraciones proteicas en los productos.

Una fracción de 50 µg de proteína obtenida de las células tratadas con el inhibidor AZD0530 fue procesada de acuerdo con la técnica de *western blot* y los productos resultantes fueron escaneados con densitómetro. Los resultados se expresaron como promedio ± desvío estándar.

Las células se incubaron 7 días en un medio libre de factores de crecimiento, expuestas a concentraciones crecientes del inhibidor de Src, para evaluar luego los cambios en el crecimiento celular, por métodos adecuados.

Se efectuaron experimentos de migración celular, con determinación del número de células migratorias en membranas de policarbonato, fijación y tinción con violeta cristal, y posterior observación por microscopía invertida con un aumento de 20x.

La invasión celular se determinó con membranas porosas de 8 µm que fueron tratadas e incubadas en condiciones estándar. Las células invasoras fueron fijadas, montadas en portaobjetos y sometidas a tinción, para luego cuantificar la invasión por microscopía de 20x.

Las células cultivadas y tratadas con AZD0530 fueron procesadas y teñidas para revelar FAK por *western blot*; para luego ser observadas por microscopía de inmunofluorescencia a 63x y fotografiadas.

Resultados

La expresión de ARNm y proteína Src en células de cáncer de mama con sensibilidad endocrina (wtMCF7) y con RE (TamR) se evaluó por medio de reacciones de RT-PCR y *western blot*. Cada par de células (respondedoras y resistentes al tamoxifeno) fueron analizadas, sin mostrar variaciones en los niveles de ARNm de Src.

Los análisis de los lisados celulares demostraron una regulación por estimulación en las células TamR; con un aumento promedio en la actividad de Src de 17.6 veces, frente a sus pares wtMCF7; aunque sin incrementos comparables en los niveles de proteína Src, que sólo crecieron 1.8 veces.

Dado que la actividad aumentada de Src se ha relacionado con la promoción de fenotipos celulares más agresivos, también es un blanco potencial para las terapéuticas preventivas de la diseminación tumoral. Este aspecto fue investigado con el uso de AZD0350, un inhibidor selectivo de Src. Se comprobó inhibición de Src activada dependiente de la dosis de AZD0350, no debida a cambios en los niveles de proteína Src, sino a una disminución en las cantidades de Src fosforilada. La Cl₅₀ estimada fue de 0.22 y 0.05 µM para células wtMCF7 y TamR, respectivamente.

Para evaluar la contribución de Src a la motilidad e invasividad *in vitro* de células TamR, se determinó la capacidad de migrar en

membranas de policarbonato y componentes de la matriz (fibronectina), al igual que la invasión a través de una membrana basal artificial, tanto en presencia como en ausencia de AZD0530.

Las células TamR son proclives a migrar a través de superficies libres y cubiertas por fibronectina, a diferencia de las células wtMCF7; pero el inhibidor AZD0530 disminuyó significativamente la motilidad e invasividad, en forma dependiente de la dosis.

Se investigaron los efectos del inhibidor sobre la actividad de FAK y paxilina, dos sustratos de la quinasa Src considerados clave en la regulación de la migración e invasión celular.

Los resultados demostraron que la inhibición de Src disminuyó marcadamente la fosforilación de FAK y paxilina, con aumento de las adhesiones focales en las células tratadas con AZD0530, en comparación con los controles no tratados.

La tasa de crecimiento de las células TamR es marcadamente superior a la de sus pares wtMCF7; por lo cual se investigó la contribución de Src, a través del uso de AZD0530.

En concentraciones inferiores a 1 μM , el inhibidor ejerció un escaso efecto negativo sobre el crecimiento de células con RE, evaluado por la vía de señalización de EGFR/MAPK. Los resultados revelaron que la exposición a AZD0530 en concentraciones de 1 μM disminuyó los niveles basales de EGFR activado, tanto en células wtMCF7 como en TamR, sin variaciones en los niveles proteicos del EGFR. La activación del EGFR promueve la proliferación celular a través de la vía Ras/Raf/MAPK; así, la inhibición de Src por AZD0530 en una concentración inhibitoria del crecimiento (1 μM) redujo la actividad de MAPK en ambos tipos celulares. Los datos presentados sugieren que el nivel superior de actividad de Src observado en células TamR contribuye en parte a la mayor tasa de crecimiento, pero no es el único mecanismo implicado.

Las células TamR presentan niveles altos de EGFR, que podrían regular el crecimiento celular en forma independiente de Src, o bien interactuar para promover la motilidad e invasión celular. La contribución de Src y EGFR al comportamiento invasivo *in vitro* fue investigado por los efectos de AZD0530 solo y en combinación con gefitinib, un inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR (EGFR-TKI).

Por separado, tanto el gefitinib (1 μM) como AZD0530 (0.1 y 1 μM) disminuyeron la motilidad e invasión de las células TamR, con mayor efecto sobre la inhibición de Src que en la fosforilación de EGFR; mientras que para la inhibición del crecimiento, la acción del gefitinib superó a la de AZD0530. El uso concurrente de ambos inhibidores potenció en forma notable el efecto sobre las células TamR, superior al observado por separado; pero con concentraciones de 0.1 μM de AZD0530 el efecto fue leve, y más intenso con 1 μM .

Los efectos de la inhibición simultánea y por separado fueron comparados por *western blot* y los resultados confirmaron que la respuesta a cada agente individual se vio potenciada por el uso simultáneo, no atribuible a una disminución en la expresión proteica.

Discusión

En el presente trabajo se trató de identificar los principales mecanismos implicados en la transformación fenotípica que se produce durante la aparición de resistencia endocrina. Los hallazgos indican que las células TamR, derivadas de las MCF7, con mayor motilidad y capacidad de invasión, presentaron niveles significativamente superiores de actividad de Src. Dichos incrementos no se debieron a mayor expresión génica o proteica, y permiten suponer que la quinasa Src desempeña un papel central en la progresión de las metástasis tumorales.

El inhibidor AZD0530 fue utilizado para investigar la contribución de Src al comportamiento celular agresivo, y los resultados mostraron una efectiva reducción en la actividad de la quinasa en las células TamR expuestas a concentraciones crecientes de AZD0530. Se comprobó que la inhibición de Src redujo la migración y capacidad de invasión de las células, lo que sugiere un papel clave de la quinasa en esas propiedades. Es posible que exista una potenciación de la señalización biológica en las células cancerosas, que involucra al EGFR y a Src; pero los hallazgos muestran que la inhibición específica del EGFR con gefitinib suprimió el crecimiento celular, con reducción parcial de la actividad de Src y poco efecto sobre la invasión y motilidad celular. Estos datos indican que ambos mecanismos intervienen en la motilidad, invasión y crecimiento, tanto por vías comunes como independientes.

La utilización de inhibidores de Src y gefitinib sobre células TamR mostró un efecto superior al de cada uno por separado, que varió con las concentraciones de AZD0530, lo que sugiere la participación de otros mecanismos en la determinación del comportamiento agresivo de las células tumorales con RE.

Los hallazgos de este trabajo señalan un papel mediador fundamental de la quinasa Src en la migración e invasividad de las células tumorales con RE, ya que el tratamiento con el inhibidor de Src disminuyó ambos procesos en forma directa. Así, el uso de AZD0530 en dosis bajas parece prevenir la diseminación tumoral, mientras que en dosis más altas podría lograrse la supresión del crecimiento. En opinión de los autores, los inhibidores de Src utilizados en forma conjunta con otros agentes, como el gefitinib, permitirían realizar una efectiva prevención de las metástasis y la progresión tumoral.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92727

6 - Metroplastia Histeroscópica Ambulatoria: Tres «Criterios de Diagnóstico» para Diferenciar entre Útero Septado y Bicorne

Bettocchi S, Ceci O, Vicino M y colaboradores

University of Bari, Bari, Italia

[Office Hysteroscopic Metroplasty: Three «Diagnostic Criteria» to Differentiate between Septate and Bicornuate Uteri]

Journal of Minimally Invasive Gynecology 14(3):324-328, May 2007

La metroplastia por vía histeroscópica, en el contexto de la atención en consultorio externo, es un procedimiento seguro y eficaz para el tratamiento del útero septado, aun sin contar con información anatómica previa más precisa aportada por estudios laparoscópicos.

Las alteraciones en la fusión de los conductos de Müller pueden originar diversos defectos congénitos, el más frecuente de los cuales es el útero septado debido a la falta de resorción del tabique entre ambos conductos, que persiste con extensión variable (puede ocupar parte de la cavidad uterina o dividir completamente a ésta y al canal cervical). El útero bicorne se debe a la falta de unión de ambos conductos, de modo que el órgano se encuentra dividido en su cara externa.

El método de diagnóstico no invasivo de preferencia es la ecografía transvaginal, ya que permite diferenciar con adecuada precisión el útero bicorne del septado; la sonohisterografía con solución salina y la histeroscopia pueden aportar información útil. No obstante, la combinación de histeroscopia y laparoscopia, en el quirófano, es la secuencia estándar para diferenciar con certeza las alteraciones mencionadas y proceder a tratarlas quirúrgicamente.

En las mujeres con útero tabicado, el aborto durante los 2 primeros trimestres de la gestación, las presentaciones anormales del feto, el parto prematuro y la esterilidad suelen constituir problemas habituales y representan criterios para la indicación de tratamiento quirúrgico. Para las pacientes con antecedente de esterilidad primaria, la corrección del defecto congénito puede mejorar las probabilidades de lograr el embarazo.

Aunque la resección del tabique uterino por vía histeroscópica, habitualmente con control mediante laparoscopia, constituye el tratamiento de elección para el útero septado y ha reemplazado a la metroplastia abierta, no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Se han notificado tasas de parto de término en el 75% de las pacientes con útero tabicado a quienes se realizó la intervención según las nuevas técnicas.

Los autores de este trabajo se propusieron evaluar la factibilidad de realizar la metroplastia histeroscópica en forma ambulatoria en un grupo de pacientes con útero septado diagnosticado mediante

ecografía o histeroscopia, sin contar con información laparoscópica previa sobre detalles anatómicos.

Materiales y método

El estudio tuvo lugar en un centro médico asociado con la enseñanza universitaria, en la ciudad de Bari, Italia. Entre enero de 1997 y marzo de 2006 se diagnosticaron 260 casos de cavidad uterina doble entre la población de mujeres atendidas en dicho centro; acorde con la política de los investigadores se procedió a la corrección quirúrgica del defecto identificado en forma ambulatoria. La edad promedio de las pacientes fue de 32 años (desviación estándar 6), 91% de ellas refirieron antecedente de aborto recurrente o parto prematuro y la ecografía había sugerido el diagnóstico en 90.4% de los casos.

Todos los procedimientos correctivos se realizaron con el mismo sistema de histeroscopia con flujo continuo y tijeras microscópicas, destinado a uso en consultorio externo, sin el empleo de analgesia ni anestesia. Para distender la cavidad uterina se utilizó solución salina y se mantuvo presión constante a 35 mm Hg.

Para evitar la realización de laparoscopia y, en consecuencia, el uso del quirófano, los autores elaboraron y aplicaron 3 criterios referentes a las características anatómicas y fisiológicas de los hallazgos de la histeroscopia, que permitirían diferenciar el útero septado del bicorne: 1) color del tejido (el tabique, de naturaleza fibrosa, presenta coloración blanquecina, mientras que el miometrio se observa de color rosado), 2) irrigación sanguínea (no se observan vasos sanguíneos en el septo, los cuales son abundantes en el miometrio) y 3) innervación sensitiva (el tabique no posee terminaciones nerviosas sensitivas, que sí se encuentran en las fibras musculares).

Luego de considerar estos criterios (presencia de tejido blanquecino, no vascularizado e insensible al dolor), en caso de verificarse al menos 2 de ellos, los autores procedieron a seccionar el tabique y dejaron una hendidura en el fondo uterino, menor de 1 cm.

Al término de la intervención, las participantes del estudio valoraron el dolor sufrido durante el procedimiento mediante una escala visual analógica, que comparó el síntoma con el malestar habitual del período menstrual. Todas las pacientes concurren a control a los 3 meses.

Resultados

En el momento de realizar la intervención, todas las pacientes se encontraban en la fase proliferativa temprana de su ciclo menstrual, y se procedió a la confirmación de la presencia del septo y su sección durante el mismo procedimiento de histeroscopia en 196 casos (75.4%); las restantes 64 mujeres (24.6%) recibieron 3 meses de tratamiento con hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para reducir el espesor del endometrio, de modo que la corrección quirúrgica se pospuso durante ese lapso.

En todos los casos, el tabique ocupaba la mitad de la cavidad uterina, con extensión entre 3 y 5 cm, sin afectar el canal cervical.

Durante la metroplastia histeroscópica se verificó la falta de cumplimiento de 1 o más de los criterios establecidos por los autores en 18 ocasiones (6.92%), y las pacientes fueron citadas para exploración por vía laparoscópica debido a la sospecha de diagnóstico de útero bicorne. Todas estas mujeres habían recibido tratamiento con GnRH y, en la mitad de los casos, la ecografía había sugerido la posibilidad de ese defecto. Durante la laparoscopia se confirmó la presencia de útero bicorne en 15 de las 18 mujeres (83.3%), y en las restantes el fondo uterino mostró aspecto cóncavo, compatible con la presencia de un septo; los investigadores realizaron la sección del tabique bajo anestesia general y con guía laparoscópica en esta última circunstancia.

Al comparar los resultados de la metroplastia histeroscópica y laparoscópica, en la población del estudio, los criterios propuestos por los autores resultaron adecuados para evaluar la anatomía y distinguir entre el útero septado y bicorne (sensibilidad = 98.77%, especificidad = 100%, valores de predicción positivo y negativo = 100% y 83.33%).

Respecto de la valoración de las molestias durante el procedimiento, ninguna de las participantes refirió dolor o síntomas relacionados. Tampoco se produjo hemorragia grave ni ruptura uterina, en ningún caso.

A los 3 meses de seguimiento, el resultado fue óptimo en todas las mujeres, en quienes el fondo uterino mostró aspecto cóncavo, sin adhesiones.

Discusión y conclusión

El presente trabajo describe la experiencia adquirida durante los últimos 10 años por los autores en la realización de metroplastia por vía histeroscópica en forma ambulatoria. El objetivo de los investigadores ha sido superar las dificultades técnicas y mejorar los resultados del procedimiento a fin de disponer de una intervención segura, indolora y eficaz para las pacientes con útero septado. Durante la sección histeroscópica del septo, la presencia de hemorragia significativa, la visualización de tejido de color rosado o la notificación de dolor por parte de las pacientes constituyeron criterios para la suspensión del procedimiento, lo que permitió evitar lesionar innecesariamente el miometrio.

Se han informado algunos casos de ruptura uterina durante el embarazo, con posterioridad a la metroplastia histeroscópica. Ninguna de esas intervenciones se había realizado en el ámbito de la atención ambulatoria, algunas pacientes habían sufrido perforación uterina durante el procedimiento y en otras ocasiones se habían empleado tijeras rígidas. Es posible que la cirugía en el consultorio del especialista sea más segura, ya que la paciente despierta puede alertar al profesional acerca de la presencia de dolor y determinar la suspensión de la sección del tabique.

Los resultados de este estudio demuestran que es posible contar con un método seguro para realizar la metroplastia por vía histeroscópica en forma ambulatoria, sin conocer anticipadamente detalles anatómicos del útero, cuando se aplican 3 criterios simples que permiten diferenciar el septo del miometrio, según sus características. Los autores lograron el diagnóstico diferencial correcto entre ambos defectos, mediante el empleo de dichos criterios, en el 93.1% de los casos, hecho que demostró la factibilidad de que la histeroscopia se aplique con fines de diagnóstico y tratamiento, en un solo procedimiento.

Aunque algunos especialistas han afirmado que la presencia de un septo uterino no constituye una indicación suficiente para la corrección quirúrgica, en ausencia de trastornos de la vía reproductiva, los autores del presente trabajo recomiendan la metroplastia histeroscópica para todas las mujeres con útero septado debido a la posibilidad de realizarla en el consultorio externo, su mínima morbilidad y costo adecuado. De este modo podrían prevenirse futuras dificultades para lograr el embarazo de término e, incluso, evitarse ocasionalmente los tratamientos de fertilización asistida. Se requieren estudios aleatorizados para determinar el papel de la metroplastia mediante histeroscopia en tales circunstancias.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/data/resic.php/92735

7 - Factores de Riesgo Ambientales para la Aparición de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Das Banerjee T, Middleton F, Faraone S

SUNY Upstate Medical University, Siracusa, EE.UU.

[*Environmental Risk Factors for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*]

Acta Paediatrica 96(9):1269-1274, Sep 2007

Los factores de riesgo relacionados con el medio ambiente y las interacciones potenciales entre éste y los genes pueden aumentar el riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es el trastorno cognitivo y del comportamiento más habitualmente diagnosticado entre los niños en edad escolar. Afecta al 5% a 10% de los niños y muchas veces persiste hasta la edad adulta.

En esta revisión, los autores describen algunos de los posibles factores de riesgo de TDAH.

La adversidad biológica

Dieta

La idea sobre el papel de ciertos alimentos respecto de la etiología del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) atrajo la atención popular. No obstante, más allá de lo informado por diferentes investigadores sobre el uso de ciertos aditivos, las revisiones sistemáticas arrojan resultados en contrario. Es decir, los aditivos alimentarios no ocasionan TDAH.

Exposición a toxinas

Se informó que la contaminación con plomo provoca distracción, hiperactividad, inquietud y disminución del funcionamiento intelectual, un perfil sintomático similar al observado en el TDAH. No obstante, muchos niños con este trastorno no sufrieron esta contaminación y muchos otros expuestos al plomo no presentaron TDAH. El mercurio y el manganeso son otros agentes relacionados con la sintomatología del TDAH. El mercurio afecta el neurodesarrollo y puede provocar la disminución del cociente intelectual y perturbar el desempeño motor, el lenguaje, la memoria y la atención. Asimismo, en estudios efectuados en modelos animales se halló que la exposición al manganeso se asocia con la aparición de hiperactividad. Otros agentes involucrados son los bifenilos policlorados, compuestos muy estables que se incorporaron en la cadena alimentaria provenientes de la fabricación de aislantes eléctricos y pinturas, entre otros productos. Al ser ingeridos, son rápidamente absorbidos y se acumulan debido a su liposolubilidad elevada. La intoxicación congénita ocasiona retraso del crecimiento intrauterino, pigmentación de mucosas y piel y fontanelas persistentes, entre otras alteraciones. En cuanto a los efectos sobre el neurodesarrollo en niños, adolescentes y adultos, se halló una afección de la atención y del tiempo de reacción, entre otros. Entre los mecanismos tóxicos de los bifenilos policlorados se informó la disminución de los niveles cerebrales de dopamina, que provoca un cuadro clínico que remeda al TDAH.

Complicaciones del embarazo y el parto

Se informó una asociación entre los trastornos relacionados con el embarazo y el parto y el TDAH. Específicamente, la eclampsia, la salud materna deficitaria, la edad materna elevada, el nacimiento postérmino, las hemorragias prenatales y el bajo peso al nacer son factores involucrados en la aparición de este trastorno. Asimismo, los ganglios basales son particularmente sensibles a la hipoxia y en general están involucrados en la fisiopatología del TDAH.

Exposición fetal al alcohol

La complicación más grave y frecuente del alcoholismo materno durante el embarazo es el síndrome alcohólico fetal, que tiene componentes similares a los observados en el TDAH, lo que sugiere un papel causal del alcohol. Los niños con exposición prenatal al alcohol pueden presentar deterioro cognitivo, hiperactividad, comportamiento disocial, agresividad y diferentes trastornos psiquiátricos. En un estudio se halló una asociación significativa entre el alcoholismo materno durante el embarazo y la presencia de TDAH en el hijo, aunque en otros ensayos no se observó dicha relación. Según lo descrito en trabajos efectuados en modelos animales, el etanol aumenta la degeneración apoptótica en el cerebro en crecimiento; también se informó que los adultos que sufrieron exposición prenatal al alcohol presentan trastornos en la realización de tareas que involucran la corteza prefrontal dorsolateral, es decir, aquellas en que participa la memoria de trabajo.

Exposición fetal al tabaquismo materno

El hábito tabáquico materno durante el embarazo afecta el crecimiento prenatal y posnatal y aumenta el riesgo de mortalidad fetal y trastornos cognitivos y conductuales en niños y adolescentes. Se informó el aumento del riesgo de TDAH de 2.7 veces en niños expuestos a tabaquismo materno prenatal; además, se halló una asociación dosis-respuesta entre esta exposición y la presencia de hiperactividad. No obstante, también se informaron resultados negativos respecto de la asociación entre el hábito de fumar materno durante el embarazo y la presencia de TDAH en los hijos. El bajo

peso al nacer es una característica de los niños con exposición prenatal a la nicotina y un factor de riesgo de TDAH. Además, el tabaquismo materno afecta el funcionamiento placentario, que puede resultar en hipoxia y malnutrición fetal. Los componentes tóxicos del humo del tabaco, como el monóxido de carbono, también afectan en forma directa y negativa el cerebro fetal. Por último, la nicotina tiene un efecto directo sobre los sistemas catecolaminérgicos cerebrales que puede aumentar la incidencia de TDAH.

La adversidad psicosocial

La identificación de los factores de riesgo psicosociales de TDAH es de utilidad para evaluar la etiología y los predictores tempranos de persistencia y morbilidad de este trastorno. Se identificaron 6 factores de riesgo relacionados con el ambiente familiar para la aparición de alteraciones mentales en la infancia: discordia marital grave, clase social baja, familia numerosa, criminalidad paterna, presencia de trastornos mentales en la madre y la adopción. La suma de los factores es más importante para la aparición de un trastorno mental que la presencia de uno de ellos. El maltrato y el trauma emocional también se correlacionan significativamente con la presencia de trastornos mentales en la infancia. Algunos de los síntomas relacionados con estos factores coinciden con el diagnóstico de TDAH.

La televisión

Según lo informado en estudios transversales, mirar televisión puede ocasionar psicopatologías en los niños, aunque la interpretación de los resultados presenta limitaciones. En estudios adicionales no se halló una asociación entre mirar televisión y la aparición de trastornos conductuales. Más que ocasionar TDAH, mirar televisión puede provocar alteraciones cognitivas más leves, cuya importancia clínica todavía debe evaluarse. Por último, en un estudio efectuado en 2 500 niños se encontró una relación leve y no significativa entre el hecho de mirar televisión y la aparición de síntomas de TDAH.

La interacción entre los genes y el entorno

La heredabilidad del TDAH es del 77% aproximadamente. No obstante, el curso del trastorno no puede explicarse sólo por los genes. En general, la sintomatología de los pacientes resulta de la interacción entre la genética y el medio ambiente. Por ejemplo, la exposición prenatal al tabaco o al alcohol en presencia de genes de susceptibilidad para TDAH aumenta el riesgo de aparición del trastorno. Es decir, la interacción entre los genes y el entorno sería responsable de la complejidad fenotípica del TDAH. El origen del trastorno quizá sea genético, aunque el curso se encuentra influenciado por el modo de interacción entre estos genes y el medio ambiente y por la respuesta individual al último.

Conclusiones

Una parte importante de la etiología del TDAH se relaciona con los genes; no obstante, los factores de riesgo relacionados con el medio ambiente y las interacciones potenciales entre los genes y éste también pueden aumentar el riesgo de TDAH. La exposición a determinadas sustancias como el tabaco, el alcohol y los bifenilos policlorados durante la vida fetal aumentaría el riesgo de TDAH. Asimismo, la hipoxia durante el embarazo y el parto y la adversidad psicosocial también desempeñan un papel etiológico. En cambio, mirar televisión no sería un factor de riesgo significativo de TDAH. Muchos de los factores de riesgo mencionados tienen lugar durante las primeras etapas del desarrollo, lo cual apoya el concepto del TDAH como trastorno del neurodesarrollo. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92938

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