

Obstetricia y Ginecología

Serie

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Volumen 24, Número 4, Septiembre 2014

	Página
Índice, Conexiones temáticas.....	3
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas	4
Contacto directo.....	5

Artículos distinguidos

A - Evaluación del vínculo entre el incremento ponderal materno y fetal <i>Bárbara Ferreira Costa, SIIC</i>	6
---	---

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Protección Cruzada de la Vacuna contra HPV: Puntos Destacados sobre los Beneficios Clínicos Adicionales <i>De Vincenzo R, Ricci C, Conte C, Scambia G</i> <i>Gynecologic Oncology</i> 130(3):642-651, Sep 2013	11
2 - Estado del Tratamiento de la Población General de Pacientes con Cáncer de Endometrio en Estadio IVb y Evaluación del Papel de la Quimioterapia Preoperatoria: Un Estudio Retrospectivo Multicéntrico con 426 Mujeres en Japón <i>Eto T, Saito T, Konishi I y col.</i> <i>Gynecologic Oncology</i> 131(3):574-580, Dic 2013.....	13
3 - Normativas de Tratamiento del Cáncer de Ovario 2012 del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO) <i>González Martín A, Redondo A, Poveda Velasco A y col.</i> <i>Clinical & Translational Oncology</i> 15(7):509-525, Jul 2013	15
4 - Impacto sobre la Supervivencia de la Citorreducción Completa a Enfermedad Residual No Visible para el Cáncer de Ovario Avanzado: Un Metanálisis <i>Chang S, Hodeib M, Chang J, Bristow R</i> <i>Gynecologic Oncology</i> 130(3):493-498, Sep 2013	18
5 - Angiogénesis y Endometriosis <i>Rocha A, Reis F, Taylor R</i> <i>Obstetrics and Gynecology International</i> , May 2013	19
6 - Estimaciones Globales y Regionales de la Preeclampsia y la Eclampsia: Una Revisión Sistemática <i>Abalos E, Cuesta C, Say L y col.</i> <i>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology</i> 170(1):1-7, Sep 2013	21
7 - Asociaciones Genéticas de la Relaxina: Parto Pretérmino y Ruptura Prematura de las Membranas Fetales <i>Rocha F, Slavin T, Bryant-Greenwood G y col.</i> <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 209(3), Sep 2013	23

	Página
8 - Características Demográficas, Tendencias y Morbilidades Clínicas de la Eclampsia: Un Estudio Basado en la Población <i>Fong A, Chau C, Pan D, Ogunyemi D</i> <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 209(3), Sep 2013	24
9 - Morbilidad Materna Grave Específica para la Edad Gestacional Asociada con la Inducción del Parto <i>Liu S, Joseph KS, Liston RM y col.</i> <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 209(3):1-8, Sep 2013.....	26

Novedades seleccionadas

10 - Precisión de la Evaluación Intraoperatoria del Ganglio Centinela en Pacientes con Cáncer de Cuello Uterino <i>Martínez A, Mery E, Querleu D y col.</i> <i>Gynecologic Oncology</i> 130(3):525-529, Sep 2013	29
---	----

Más Novedades seleccionadas.....	29-30
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas.....	33-34

Conexiones temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Obstetricia y Ginecología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	5, 7, 10-12
Atención Primaria	A, 1-4, 6, 8, 9
Bioquímica.....	5, 7, 11, 12
Cardiología.....	12
Cirugía.....	2, 9
Cuidados Intensivos	9
Diabetología	12
Diagnóstico por Laboratorio	7, 11, 12
Educación Médica	9
Endocrinología y Metabolismo	5, 12
Epidemiología.....	3, 4, 6-9, 12
Farmacología.....	3-5, 9, 12
Genética Humana.....	3, 4, 7, 11
Geriatría.....	12
Hematología	9
Infectología	1, 9
Medicina Familiar	A, 1-4, 6, 8
Medicina Farmacéutica	5, 12
Medicina Interna	2-4, 6, 8, 12
Medicina Reproductiva	5, 7
Neurología	12
Nutrición	A, 12
Oncología	1-4, 10, 11
Pediatría	A, 1, 9
Salud Pública.....	A, 1, 3, 6, 8

Dirección Científica

Graciela Scagliotti, Roberto Elizalde

Directores Honorarios

Eduardo Mario Baldi †, Armando F. Mendizabal †

Comité de Expertos (OyG)

Lorenzo Abad Martínez, Carlos Abel, José Acosta, Arturo Alfonsín, Vardeli Alves de Moraes, Francisco Arcia Romero, Vicente Renato Bagnoli, Carlos Baistrocchi, Eduardo Juan Baldi, Mario Adolfo Baldi, Carlos Barbosa Montenegro, Susana Bassol Mayagoitia, Pedro Barri Ragué, Paulo Belfort, Edgardo Bernardello, Rodolfo Bértola, Héctor Bianconi, Germán Bluvstein, Ronald Bossemeyer, Grato Eleodoro Bur, Dante Calandra, Manuel Calbis Pascual, Luiz Camano, Aroldo Fernando Camarco, José Camavena, Thelma Canto de Cetina, Jesús Cárdenas Sánchez, Angel Carranza, José Carrera Maciá, Florencio Casavilla, Francisco Chagas Oliveira, Sonia Maria Coelho, Rafael Comino, Mario Comparato, Oscar Contreras Ortiz, Enrique Coppolillo, Elsmar Coutinho, Pedro Daguerre, José de Barros Leal, Jaime de la Garza, Laurival de Luca, René del Castillo, José María de Magalhães Neto, Gustavo de Souza, Jorge Dionisi, Gian Carlo Di Renzo, Néstor Dron, Enzo Dueñas, Roberto Julio Elizalde, Manuel Escudero Fernández, Ernesto Fabrè González, José Daniel Farah, Anibal Faúndes, Mirta M. Fernández, Luiz Ferraz de Sampaio Júnior, Cícero Ferreira Fernandes, Pedro Figueroa Casas, Enrique Curt Gadow, Francisco E. Gago, Juan Marcos Garau, Tobias Goldsman, Francisco González Gómez, Antonio González González, Jesús González Merlo, Hans Wolfgang Halbe, Mónica Graciela Heredia, José Hernández García, José Hernández Martínez, Gerardo Hernández Muñoz, Javier Iglesias Guiu, Ricardo Illia, Javier Inglesi, Jorge Itala, Carlos Jakob, Ernesto Jordán, Graciela Keklikian, Eduardo Lane, Paulina Araceli Lantigua Cruz, Enrique H. R. Lastreto, Carlos Lavarello, Roberto Lede, Baltazar Lema, Leo Lencioni, Eduardo Lombardi, Antonio Lorusso, Guillermo Lovazzano, Marcelo Lumgruber, João Bosco Machado da Silveira, João Carlos Mantese, Carlos Marchese, Maribel Martínez Díaz, José María Méndez Ribas, Javier Moleón Alegre, José Antonio Nascimento Filho, J. Navarro Clemente, Bussamãra Neme, Roberto Nicholson, Jorge Novelli, Alejandro Novo Domínguez, Silvia Oizerovich, Carlos Ortega Soler, María Celeste Osorio Wender, Osvaldo Parada, Sérgio Pereira da Cunha, Rosires Pereira de Andrade, Bautista Pérez Ballester, Patricia Perfumo, Suzana Pessini, Rafael Pineda, Araken Irere Pinto, João Pinto e Silva, Mario Fábio Prata Lima, Miguel Prats Esteve, Héctor Rodríguez Mesa, Edgardo Daniel Rolla, Alberto Roseto, Antonio Rubino de Azevedo, Maurício M. Sabino de Freitas, Antonio Salomão, Carlos Salvatore, João Sampaio Goes, Carlos Sánchez Basurto, Juan San Román Terán, Jorge Souen, Giuseppe Sperotto, Gerardo Strada Sáenz, Carlos Alberto Tidone, José Savino Trezza, Graciela Scagliotti, Alberto Szereszewsky, Francisco Uranga Imaz, José Usandizaga, J. Vanrell Díaz, Umberto Veronesi, Luiz Carlos Viana, Raúl Winograd, Silvina Witis, Marcelo Zugaib

Fuentes científicas (OyG)

Acta Ginecológica	European Journal of Endocrinology	Lancet
Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Maturitas
Actualización Gineco Obstétrica	European Urology	Mayo Clinic Proceedings
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC)	Fertility and Sterility	Médecine et Hygiène
American Family Physician	Geriatrics	Medicina Clínica
American Journal of Clinical Nutrition	Gynaecology Forum	Medicina-Buenos Aires
American Journal of Clinical Pathology	Gynecologic and Obstetric Investigation	Menopausal Medicine
American Journal of Medicine	Gynecologic Oncology	Menopause
American Journal of Obstetrics and Gynecology	Gynecological Endocrinology	New England Journal of Medicine
Annals of Internal Medicine	Hormone Research	New Zealand Medical Journal
Annals of Pharmacotherapy	Hospital Practice	Nutrition
ANZJOG	Human Reproduction	Obstetrical and Gynecological Survey
Archives of Family Medicine	Hypertension	Obstetricia y Ginecología Latino-Americana
Archives of Internal Medicine	Hypertension in Pregnancy	Obstetrics & Gynecology
Archives of Medical Research	Infectious Diseases in Clinical Practice	Obstetrics and Gynecology Clinics of North America
Archives of Pediatric & Adolescent Medicine	International Journal of Cancer	Osteoporosis International
Arquivos da Maternidade Dr. Alfredo Costa	International Journal of Epidemiology	Pediatrics
Artemis	International Journal of Fertility	Perspectives on Sexual and Reproductive Health
Arthritis and Rheumatism	International Journal of Gynecological Cancer	Pharmacotherapy
Arzneimittel Forschung (Drug Research)	International Journal of Gynecological Pathology	Placenta
Atherosclerosis	International Journal of Obstetric Anesthesia	Plastic and Reconstructive Surgery
Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology	International Journal of Urogynecology and Pelvic Floor Dysfunction	Postgraduate Medicine
BMJ	International Urogynecology Journal	Prenatal Diagnosis
Brazilian Journal of Infectious Diseases	JAMA	Public Health
British Medical Journal of Obstetrics and Gynaecology (ex-BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology)	Journal of Bone and Mineral Research	QJM
Bulletin du Cancer	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	Radiotherapy and Oncology
Bulletin of the World Health Organization	Journal of Clinical Oncology	Reproduction
Calcified Tissue International	Journal of Endocrinology	Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders
Canadian Medical Association Journal	Journal of Family Planning and Reproductive Health Care	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
Cancer	Journal of Formosan Medical Association	Revista Colombiana de Menopausia
Cancer Causes and Control	Journal of Human Hypertension	Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología
Chinese Medical Journal	Journal of Infectious Diseases	Revista Cubana de Higiene y Epidemiología
Climateric	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	Revista de Colposcopia
Clinical Endocrinology	Journal of Medical Ultrasound	Revista de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
Clinical Infectious Diseases	Journal of Nutrition	Revista del Instituto Nacional de Cancerología
Clinical Nutrition	Journal of Obstetrics and Gynaecology	Revista Ginecología y Obstetricia de México
Clinical Oncology	Journal of Obstetrics, Gynecology and Neonatal Nursing	Revista Panamericana de Salud Pública
Clinical Therapeutics	Journal of Pediatric Nursing	Salud(i)Ciencia
Contemporary Obstetrics and Gynecology	Journal of Perinatal Medicine	São Paulo Medical Journal
Contraception	Journal of Perinatology	Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Critical Care Medicine	Journal of Reproductive Medicine	Sexually Transmitted Diseases
Current Obstetrics & Gynaecology	Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists	Southern Medical Journal
Current Therapeutic Research	Journal of the American Board of Family Practice	Time of Implantation of the Conceptus and Loss of Pregnancy
Current Women's Health Reports	Journal of the Society for Gynecologic Investigation	Trabajos Distinguidos Cardiología
Diabetes Care	Journal of Ultrasound in Medicine	Trabajos Distinguidos Cirugía
Drug Safety	Journal of Urology	Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Drugs	Journal of Women's Health	Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Endocrine Reviews	Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine	Trabajos Distinguidos Pediatría
European Journal of Clinical Nutrition	Kaohsiung Journal of Medical Sciences	Toxicological Sciences
European Journal of Contraception and Reproductive Health Care		Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
		West Indian Medical Journal

 <p>Sociedad Iberoamericana de Información Científica</p> <p>Rafael Bernal Castro Presidente</p> <p>Rosa María Hermitte Directora PEMC-SIIC</p> <p>Consultor Honorario Carlos Bertolasi †</p>	 <p>Información adicional en www.siicsalud.com</p>  <p>Artículo completo en www.sic.info</p>	<p>Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)</p> <p>Consejo de Dirección: Edificio Calmer Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901, comunicaciones@siicsalud.com www.sic.info</p>	<p>Los artículos de Trabajos Distinguidos (TD) fueron seleccionados de la base de datos SIIC <i>Data Bases</i> por Laboratorios Bagó. Los artículos de la colección TD son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de TD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Laboratorios Bagó no se hace responsable por los conceptos que se expresan en esta publicación.</p> <p>Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, septiembre de 2014. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.</p>
--	---	---	---

Contacto directo con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P..... Localidad..... País..... Teléfono.....
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Evaluación del vínculo entre el incremento...	● Dra. B. M. Ferreira Costa. Department of Gynecology and Obstetrics, Universidade Federal de Goiás, 74180-015, Goiânia, Brasil
1	Protección Cruzada de la Vacuna contra HPV...	● Dr. R. De Vincenzo. Division of Gynecologic Oncology, Catholic University of The Sacred Heart, 00168, Roma, Italia
2	Estado del Tratamiento de la Población...	● Dr. T. Eto. Gynecology Service, National Kyushu Cancer Centre, 811-1395, Notame, Minami-Ku, Fukuoka, Japón
3	Normativas de Tratamiento del Cáncer...	● Dr. A. González Martín. 28033, Madrid, España
4	Impacto sobre la Supervivencia...	● Dr. S. J. Chang. Department of Obstetrics and Gynecology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Corea del Sur
5	Angiogénesis y Endometriosis	● Dra. A. L. Rocha. Department of Obstetrics and Gynecology, Federal University of Minas Gerais, 310130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil
6	Estimaciones Globales y Regionales...	● Dr. E. Ábalos. Centro Rosario de Estudios Perinatales, 2000, Rosario, Santa Fe, Argentina
7	Asociaciones Genéticas de la Relaxina...	● Dr. F. G. Rocha. Department of Obstetrics, Gynecology, and Women's Health, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii, EE.UU.
8	Características Demográficas, Tendencias...	● Dr. A. Fong. Department of Obstetrics and Gynecology, University of California, Irvine, California, EE.UU.
9	Morbilidad Materna Grave Específica...	● Dr. S. Liu. Health Surveillance and Epidemiology Division, Public Health Agency of Canada, Ottawa, Ontario, Canadá
10	Precisión de la Evaluación Intraoperatoria...	● Dra. A. Martínez. Department of Surgical Oncology, Claudius Regaud Comprehensive Cancer Center, Toulouse, Francia
11	Resultados de la Secuenciación Genética...	● Dr. J. S. Ross. Department of Pathology, Albany Medical College, Albany, Nueva York, EE.UU.
12	Cambios Hormonales en la Menopausia...	● Dr. G. Messina. Department of Experimental Medicine, University of Naples, I-80138, Nápoles, Italia

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Evaluación del vínculo entre el incremento ponderal materno y fetal

Analysis of the relationship between excessive weight gain in pregnant women and fetuses

“Se reconoce un aumento de la incidencia de macrosomía fetal en América Latina en general y en Brasil en particular. En función de los resultados de un estudio de cohortes, se describe el perfil epidemiológico y clínico de esta afección y las potenciales intervenciones para mejorar el pronóstico materno y fetal.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Bárbara Ferreira Costa

Department of Gynecology and Obstetrics, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora, autoevaluación.

Goiânia, Brasil (especial para SIIC)

SIIC: El aumento de peso es un motivo de preocupación en las embarazadas. ¿Cuáles son los principales riesgos maternos y fetales relacionados con esta afección?

BFC: Una de las complicaciones fetales más importantes es la macrosomía, esto es, un peso al nacer mayor o igual a 4 000 g, en forma independiente de la edad gestacional. Este aumento del peso, a su vez, se asocia con algunas complicaciones maternas y fetales.

Las complicaciones más frecuentes en los fetos macrosómicos incluyen un mayor riesgo de mortalidad intrauterina, la miocardiopatía hipertrófica, la necesidad de internación en la unidad de cuidados intensivos, la distocia de hombros, las fracturas humerales y claviculares, la aspiración de meconio, la hipoglucemia, la hiperbilirrubinemia neonatal, la parálisis facial y del plexo braquial y la obesidad infantil y en la vida adulta.

En relación con la madre, las complicaciones más frecuentes comprenden un mayor riesgo de cesárea, la

desproporción cefalopelviana, el trabajo de parto prolongado, el desgarro de tejidos blandos y la hemorragia posparto, entre otros.

La incidencia de macrosomía fetal parece elevada en la mayor parte de los estudios epidemiológicos. ¿Qué factores parecen vincularse con esta elevada proporción de casos?

Esta elevada incidencia puede estar asociada con varios factores, como la edad materna avanzada, el antecedente de múltiples partos, el sobrepeso y la obesidad previos a la gestación, la baja estatura, el incremento excesivo de peso durante el embarazo y la diabetes gestacional.

La edad materna avanzada puede motivar un mayor incremento ponderal durante la gestación debido a la reducción de la tasa metabólica basal relacionada con la edad, así como del nivel de actividad física. En relación con el antecedente de múltiples partos, la macrosomía fetal puede ocurrir en aquellas mujeres que vuelven a quedar embarazadas sin haber retornado al peso previo a una gestación anterior o a un peso saludable. Como consecuencia, se obtiene un mayor incremento ponderal.

El sobrepeso y la obesidad previos a la gestación pueden asociarse con macrosomía a medida que las mujeres ganan más peso durante el embarazo. De acuerdo con las recomendaciones del *Institute of Medicine* (2009), el incremento ponderal materno en las mujeres con sobrepeso previo al embarazo debe alcanzar los 7 a 11 kg, mientras que, para las pacientes obesas, ese aumento no

debe superar los 7 kg. En los últimos años, se observa en las gestantes un incremento del peso superior al recomendado. Este mismo proceso se describe en las embarazadas de baja estatura, que finalizan la gestación con sobrepeso o incluso obesidad.

La diabetes gestacional puede presentarse como consecuencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa que inducen hiperglucemia, con mayor incremento del peso corporal de la embarazada y aumento de la disponibilidad de azúcares para el feto en formación, que puede provocar macrosomía.

Como puede percibirse, el aumento excesivo de peso durante el embarazo es el principal factor desencadenante de la macrosomía.

De acuerdo con su experiencia, ¿cuál es la actual epidemiología de la macrosomía fetal en América Latina en general, y en Brasil en particular?

La macrosomía fetal en América Latina, y en particular en Brasil, se ha incrementado en los últimos años en función de la transición nutricional observada en las últimas décadas. Las variaciones en la alimentación y el estilo de vida han llevado a un mayor aumento de peso durante el embarazo. Antes, la alimentación era más natural, con menor consumo de productos industrializados y condimentos (como el sodio) y mayor consumo de frutas naturales con menor cantidad de agrotóxicos. Hoy, debido a la presencia de las mujeres en el mercado laboral y las facilidades ofrecidas por la industria de los alimentos, las familias experimentan un mayor consumo de productos procesados, ricos en conservantes, estabilizantes, colorantes y, asimismo, de calorías. Las personas no tienen el hábito de comer frutas durante el día; además, los jugos naturales fueron sustituidos por los productos industrializados.

En relación con la actividad física, se observa una disminución del gasto calórico de los individuos, dado el uso excesivo de automóviles y controles remotos, el trabajo sedentario (actividades de oficina) y el bajo nivel de actividad física programada. Las actividades placenteras se limitan a ambientes cerrados, debido a los peligros de las grandes ciudades.

Por favor, describa el objetivo y la metodología del estudio realizado

El estudio *Association between maternal and fetal weight gain – a cohort study*, publicado en la revista São Paulo Medical Journal (2012;130(4):242-7), tuvo por objetivo la verificación de la asociación entre el aumento de peso materno y fetal y la incidencia de macrosomía fetal en embarazadas con un índice de masa corporal (IMC) inicialmente normal. Con ese fin, se llevó a cabo un estudio de cohortes que incluyó 200 embarazadas hospitalizadas para el parto en dos maternidades públicas del estado de Goiás. Las participantes se dividieron en dos grupos de 100 integrantes: un grupo de aumento de peso excesivo durante el embarazo (integrado por las mujeres con aumentaron 16 kg o más) y un grupo de incremento normal del peso (conformado por las mujeres con una ganancia de 11.5 a 16 kg en ese período). Se incluyeron embarazadas de 20 a 40 años, con una gestación a término

(37 a 42 semanas) y un IMC inicial dentro de los límites normales (18.5 a 24.9 kg/m²).

Las mujeres que aceptaron participar del estudio fueron entrevistadas con un cuestionario estructurado que contenía datos referidos a aspectos sociales, económicos, demográficos y del estilo de vida. La información antropométrica (peso previo a la gestación, peso final, talla y peso fetal al nacer) se obtuvo de las historias clínicas y de la cartilla del bebé.

¿Se reconocieron diferencias en las principales características de las madres con aumento ponderal normal y aquellas con incremento excesivo del peso durante el embarazo?

Como en este estudio las embarazadas fueron categorizadas por la edad y por el hecho de que los datos se obtuvieron de maternidades públicas, no se encontraron diferencias en relación con el grupo etario y la renta *per capita* entre los grupos estudiados. Tampoco se identificaron diferencias significativas en la escolaridad y la vida reproductiva (número de embarazos, partos y abortos, intervalo entre embarazos). Ninguna de las pacientes consumió drogas de abuso durante el período gestacional y la prevalencia de tabaquismo era similar en ambos grupos. Las cohortes estudiadas eran bastante homogéneas en relación con estos factores.

En relación con la alimentación, se observó que las embarazadas que ganaron más peso durante la gestación presentaban un mayor consumo de azúcares y dulces. Esos datos están en proceso de finalización y luego serán publicados en el marco de un estudio.

En función de los resultados obtenidos, ¿fue posible identificar una correlación entre el peso de los neonatos y el incremento del peso materno durante el embarazo?

Sí. El peso fetal al nacer se asoció con el incremento ponderal materno en el análisis estadístico. La media del peso al nacer fue de 3 388.83 ± 514.44 g en el grupo de incremento de peso excesivo durante la gestación, pero de 3 175.86 ± 413.70 g en el grupo de aumento normal de peso ($p < 0.01$). El peso al nacer también se correlacionó con el incremento ponderal total durante la gestación en la prueba del coeficiente de Spearman (0.19; $p < 0.01$): cuanto mayor era el aumento ponderal en la embarazada, mayor era el incremento del peso al nacer del neonato.

¿Cree que la transición nutricional propia del desarrollo actual de Brasil genera repercusiones en la incidencia de macrosomía fetal?

Sí. La transición nutricional que está ocurriendo en Brasil motiva un mayor consumo de calorías por persona, ya sea por la ingesta de una mayor cantidad de alimentos o bien por el consumo de productos de elevada densidad calórica. Esto puede provocar aumento ponderal durante la gestación y, en consecuencia, un incremento de la incidencia de macrosomía fetal.

Otro factor asociado es la reducción del nivel de actividad física de las personas, lo que da lugar a la disminu-

ción del gasto calórico relacionada con el ejercicio, con aumento del peso corporal a lo largo de los años. En el caso de las embarazadas en particular, la ausencia de actividad física programada puede precipitar un mayor aumento del peso, además de incrementar la retención hídrica, los problemas circulatorios y el riesgo de hipertensión arterial y diabetes gestacional.

¿Se dispone de otros ensayos similares realizados en regiones urbanas de Brasil o de otras naciones de la región?

Sí, aunque son pocos estudios. En un ensayo transversal de diseño poblacional realizado en el municipio de Río Grande (Río Grande do Sul, Brasil) en 2007, se encontró que, cuantos mayores eran el IMC previo a la gestación y el incremento ponderal materno, más elevado era el riesgo de macrosomía fetal (Gonçalves CV, Mendoza-Sassi RA, Cesar JA, de Castro NB, Bortolomei AP. *Body mass index and gestational weight gain as factors predicting complications and pregnancy outcome*. Rev Bras Ginecol Obstet 2012;34(7):304-9).

En una cohorte de Río de Janeiro (1999 a 2001) se evaluó la relación entre la aparición de macrosomía fetal y diversos factores, como el antecedente de múltiples partos, el sobrepeso y la obesidad previos a la gestación, la edad materna avanzada, la edad gestacional prolongada y el incremento excesivo de peso durante el embarazo. Sólo esta última variable se asoció significativamente con la macrosomía en ese estudio (Kac G, Velásques-Meléndez G. *Gestational weight gain and macrosomia in a group of mothers and their children*. J Pediatr (Rio J) 2005;81(1):47-53).

En otro estudio se encontró una relación entre la macrosomía fetal y otros factores relacionados con el embarazo, como, por ejemplo, la cantidad de partos previos. Las mujeres con mayor cantidad de hijos tenían mayor probabilidad de niños macrosómicos, en comparación con las nulíparas (Madi JM, Rombaldi RL, Oliveira Filho PF, Araújo BF, Zatti H, Madi SRC. *Maternal and perinatal factors related with fetal macrosomia*. Rev Bras Ginecol Obstet 2006;28:232-7). En nuestro estudio, la cantidad de embarazos y partos fue similar en las mujeres de ambas cohortes.

Dada la bibliografía actual, ¿qué otros factores maternos o perinatales pueden correlacionarse con la aparición de macrosomía?

La asociación entre la alimentación materna y el aumento excesivo de peso durante el embarazo, que lleva a un mayor peso al nacer y, consecuentemente, a la aparición de macrosomía fetal, está siendo debatida en algunos trabajos.

Factores como la calidad y la cantidad de alimentos consumidos y el índice glucémico de éstos, así como la con-

centración de hidratos de carbono de la dieta, también se han mencionado como posibles desencadenantes de este proceso.

En la cohorte estudiada fue posible vincular el consumo calórico, al igual que el de azúcar y dulces, con el aumento ponderal excesivo y, por consiguiente, con el mayor peso al nacer. El tema merece mayor investigación para definir un consenso.

¿Cuáles son las posibles intervenciones de atención primaria y de salud pública que podrían implementarse para mejorar estos resultados?

La optimización del control prenatal, con la inclusión de consultas con especialistas en el tema, podría mejorar la atención nutricional de las embarazadas. Mediante el acompañamiento en el área de nutrición, sería posible evaluar y diagnosticar a aquellas gestantes con riesgo potencial de incremento excesivo del peso, además de corregir los errores nutricionales que pueden provocar deficiencias orgánicas.

Las embarazadas de mayor riesgo serían orientadas para la incorporación de hábitos saludables de alimentación por medio de un plan nutricional adecuado a sus necesidades y la etapa de la gestación, así como por la estimulación a la práctica regular de ejercicio físico, según la aprobación médica.

A modo de conclusión, por favor describa sus recomendaciones para la práctica clínica cotidiana.

El control prenatal es un acompañamiento fundamental de todas las embarazadas en esta etapa de intensas transformaciones. Mediante esa estrategia es posible conducir el embarazo por caminos más seguros y efectivos, con la observación de resultados obstétricos deseables.

La asistencia nutricional de las embarazadas, así como en la fase previa a la gestación, es de fundamental importancia para la adecuación pregestacional del peso, como también para la prescripción de un plan alimentario acorde a sus necesidades. Es necesaria la preparación del cuerpo de la gestante desde el punto de vista nutricional para los 9 meses, con el fin de evitar deficiencias futuras y de prevenir enfermedades durante ese período.

En salud pública se considera fundamental la inclusión de un mínimo de cuatro consultas con el nutricionista durante el período prenatal. Las consultas médicas no son suficientes para la evaluación efectiva de la alimentación y de las adecuaciones necesarias.

Una mayor concientización de las mujeres acerca de la importancia de una alimentación saludable, incluso antes del embarazo, podría reducir la incidencia de aumento ponderal excesivo, macrosomía fetal, hipertensión arterial, diabetes gestacional, obesidad, preeclampsia y eclampsia, entre otras complicaciones.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos
de Obstetricia y Ginecología



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Autoevaluación del artículo

Una de las complicaciones fetales más importantes es la macrosomía, definida como un peso al nacer superior a 4 000 g en forma independiente de la edad gestacional. Este peso aumentado se vincula con complicaciones maternas y neonatales.

¿Cuál de estas complicaciones se describen con frecuencia en los fetos macrosómicos?

A, La distocia de hombros; B, La hipoglucemia; C, La aspiración de meconio; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/133473

Cómo citar este artículo

Ferreira Costa B. Evaluación del vínculo entre el incremento ponderal materno y fetal. Trabajos Distinguidos Obstetricia y Ginecología 24(4):6-10, Sep 2014.

How to cite this article

Ferreira Costa B. Analysis of the relationship between excessive weight gain in pregnant women and fetuses. Trabajos Distinguidos Obstetricia y Ginecología 24(4):6-10, Sep 2014.

Trabajos Distinguidos Obstetricia y Ginecología 24 (2014) 11-28

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, 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: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Protección Cruzada de la Vacuna contra HPV: Puntos Destacados sobre los Beneficios Clínicos Adicionales

De Vincenzo R, Ricci C, Conte C, Scambia G

Catholic University of Sacred Heart, Roma, Italia

[HPV Vaccine Cross-Protection: Highlights on Additional Clinical Benefit]

Gynecologic Oncology 130(3):642-651, Sep 2013

En esta revisión se analizaron los ensayos clínicos sobre protección cruzada de la vacuna contra HPV, así como los sesgos potenciales como los criterios de valoración diferentes, las coinfecciones, la duración del seguimiento y la protección a largo plazo.

Se identificaron más de 100 tipos de papilomavirus humano (HPV) y está documentado que los tipos oncogénicos son causa de cáncer cervical invasivo (CCI). Los alfa papilomavirus tienen tropismo por las superficies mucosas y se confirmaron recientemente 13 tipos potencialmente oncogénicos. Entre ellos, HPV-16 y HPV-18 son los más prevalentes y responsables de aproximadamente el 70% de los casos de CCI en todo el mundo, seguidos por HPV-45. Al respecto, HPV-16 (especies A9) junto con HPV-18 y HPV-45 (especies A7) provocan el 75% de los carcinomas de células escamosas y 94% de los adenocarcinomas. Los otros cinco tipos oncogénicos más frecuentes de HPV pertenecen a las especies A9 (HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-52 y HPV-58), que en conjunto causan otro 15% de CCI. Las vacunas contra el HPV se administran en programas dirigidos a las adolescentes antes del inicio de las relaciones sexuales y, en algunos países, en programas de ampliación dirigidos a las adultas jóvenes.

Los datos existentes indican que las vacunas basadas en partículas similares al virus (VLP) brindan una protección eficaz frente a las infecciones por HPV, con generación de altos niveles de anticuerpos y con un perfil favorable de seguridad. Dado que los tipos no incluidos en la vacuna representan aproximadamente el 30% de los cánceres cervicales, la posibilidad de protección cruzada podría mejorar las medidas de prevención frente al cáncer cervical primario.

Las vacunas contra el HPV actualmente disponibles, como la bivalente (HPV-16/18) y la cuatrivalente (HPV-6/11/16/18), consisten en VLP compuestas de proteínas de la cápsida L1 relativamente bien conservadas. Los sitios antigénicos neutralizantes (epitopes) se encuentran principalmente en una de las cinco regiones variables del capsómero L1

y son rápidamente accesibles a los anticuerpos neutralizantes. Algunos tipos oncogénicos de HPV se relacionan filogenéticamente con los tipos vacunales, principalmente debido a que comparten epitopes que pueden provocar respuestas inmunitarias cruzadas mediante la generación de anticuerpos neutralizantes cruzados inducidos por la vacunación, aunque en niveles inferiores que los anticuerpos específicos de tipo.

El objetivo de esta revisión es analizar los ensayos clínicos sobre protección cruzada de la vacuna contra HPV, así como los sesgos potenciales como los criterios de valoración diferentes, las coinfecciones, la duración del seguimiento y la protección a largo plazo.

Papel de los anticuerpos monoclonales neutralizantes

El término protección cruzada se refiere a que la inmunización contra un cierto tipo de virus vacunal brinda una protección clínicamente significativa contra la infección o la enfermedad debido a otro tipo de HPV. Los mecanismos de protección cruzada no se dilucidaron completamente, pero probablemente se asocien con la relación filogenética de los tipos de HPV. Los tipos HPV 16, 18, 31 y 45 pertenecen al género alfa papilomavirus, que a su vez se clasifican en especies y luego por tipo. La especie A7 incluye los tipos 18 y 45, y la especie A9, los tipos 16 y 31. Los tipos de HPV pertenecientes a las mismas especies están filogenéticamente relacionados; HPV-31 comparte el 83% de homología con la proteína L1 de HPV-16 y HPV-45 comparte el 88% de homología con la proteína L1 de HPV-18.

Las vacunas VLP de HPV inducen una respuesta de anticuerpos policlonal dirigida contra los epitopes lineales y conformacionales específicos desencadenados por VLP. Los anticuerpos son específicos de tipo, pero algunas subpoblaciones están dirigidas a los epitopes compartidos por otros tipos de HPV. Diversos estudios demostraron la importancia de los anticuerpos neutralizantes para la protección de la infección. Sin embargo, no hay un correlato inmunitario establecido de protección frente a la infección o enfermedad por HPV. Hay pruebas de buena calidad acerca de que la inducción de respuestas inmunitarias de memoria sólidas mediadas por las células B de memoria es la base para la protección a largo plazo de las vacunas contra

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

HPV. Las células T *helper* y las células B de memoria naturales probablemente se relacionen con la edad y merecen más investigaciones. Otro aspecto a investigar es la avidez de los anticuerpos neutralizantes.

En los estudios clínicos se utilizaron inmunoensayos diferentes y los períodos de seguimiento fueron muy cortos como para evaluar la protección a largo plazo. Pocos ensayos verificaron el mecanismo real de protección cruzada mediante la comparación de las dos vacunas disponibles. Las investigaciones existentes indican que la demostración de memoria inmunológica para la respuesta frente a los tipos HPV-31/45 confirma que las vacunas bivalentes y cuatrivalentes inducen respuestas inmunitarias cruzadas, aunque los anticuerpos neutralizantes circulantes cruzados se encontraron en el límite o por debajo del límite de detección de los ensayos.

Eficacia protectora cruzada de las vacunas contra HPV frente a la infección cervical y las lesiones preneoplásicas causadas por los tipos de HPV oncogénicos no incluidos en las vacunas

Debido a que actualmente no hay una definición establecida de protección cruzada, el *Expert Committee on Biological Standardization* de la Organización Mundial de la Salud recomienda la demostración de la protección cruzada mediante la reducción observada en la incidencia de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de cualquier grado y adenocarcinoma *in situ* (AIS) o la persistencia viral definida por la detección del mismo tipo de HPV en las muestras cervicovaginales obtenidas con diferencia de 6, 12 o 18 meses.

En 2011 se realizó una revisión sistemática y un metanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de las vacunas disponibles contra HPV en las lesiones precursoras de cáncer cervical, y también se consideró la protección cruzada. Si bien se seleccionaron 579 estudios, sólo 7 fueron controlados y aleatorizados y se enrolaron 44 142 mujeres. Como criterio principal de valoración de eficacia se seleccionaron las lesiones cervicales de alto grado (NIC2), ya que la infección persistente por HPV es un precursor obligado de NIC2-3 y cáncer cervical; mientras que la infección persistente específica de tipo se seleccionó como criterio secundario de eficacia. Los datos de eficacia se establecieron en modelos de efectos fijos y se estimaron como RR, con los intervalos de confianza del 95% (IC) y porcentajes.

La eficacia vacunal se determinó en las poblaciones por intención de tratar (IT) y por protocolo (PP). La cohorte por IT incluyó las mujeres que recibieron una dosis o más de la vacuna o placebo, con datos de seguimiento independientemente del estado de infección por HPV al inicio. La cohorte PP fue más restringida, ya que incluyó sólo las mujeres que recibieron las tres dosis de vacuna o placebo, sin documentación de infección por los tipos de HPV vacunales (ADN y seronegativos) que permanecieron con ADN negativo, sin violaciones del protocolo. Con respecto a la eficacia de protección cruzada contra los

tipos de HPV no incluidos en la vacuna, los resultados del metanálisis demostraron una protección limitada, pero estadísticamente significativa, contra las lesiones NIC2 asociadas con los tipos oncogénicos de HPV no vacunales relacionados filogenéticamente con HPV-16 y 18 (HPV 31/33/45/52/58) tanto en las cohortes por IT y PP. Sin embargo, se documentó una heterogeneidad en el límite de la significación estadística en los ensayos incluidos. El RR conjunto fue de 0.58 (IC 0.43 a 0.77) para las cohortes PP (tres estudios aleatorizados y controlados), lo cual indica una protección cruzada de aproximadamente el 40% contra los tipos oncogénicos de HPV no incluidos en la vacuna asociados con las lesiones NIC2.

Dos estudios aleatorizados y controlados demostraron un nivel de protección comparable contra la infección persistente a seis meses por HPV-31/33/45/52/58 en las cohortes por IT y PP. El RR conjunto fue de 0.77 (IC 0.72 a 0.85) para la cohorte IT y de 0.72 (IC 0.65 a 0.79) en la cohorte PP, lo cual indica una protección cruzada estadísticamente significativa, aunque limitada. Cuando la protección cruzada contra la infección persistente por seis meses se analizó por tipo de HPV, las vacunas fueron más eficaces en la prevención de la infección persistente por HPV-31, seguido por HPV-45 y HPV-33; mientras que no se halló protección cruzada estadísticamente significativa contra la infección persistente por HPV-52 y HPV-58.

Los análisis de poblaciones comparables indicaron que las estimaciones de eficacia de protección cruzada contra las infecciones y lesiones asociadas con HPV-31, 33 y 45 fueron superiores para la vacuna bivalente, en comparación con la cuatrivalente. La vacuna bivalente parece ser más eficaz contra los tipos no vacunales 31, 33 y 45 para las infecciones persistentes y NIC2 que la vacuna cuatrivalente, pero las diferencias no fueron significativas en todos los casos y pueden atribuirse a diferencias en el diseño de los ensayos. La eficacia contra las infecciones persistentes por los tipos 31 y 45 parece disminuir con el mayor tiempo de seguimiento con la vacuna bivalente.

Posibles fuentes de sesgo en los ensayos clínicos diseñados para evaluar la protección cruzada de las vacunas

Las posibles fuentes de sesgo se relacionan con la heterogeneidad en el diseño (diferencias en las subpoblaciones), los diferentes criterios de valoración (lesiones clínico-anatomopatológicas, infección virológica persistente), los diferentes inmunoensayos utilizados, la coinfección por múltiples tipos de HPV, la valoración de eficacia, el poder estadístico (análisis *post hoc*, intervalos de confianza amplios) y los períodos de seguimiento cortos.

Conclusión

Hay pruebas acerca de la existencia de protección cruzada contra la infección o la enfermedad por HPV para los tipos de HPV no incluidos en las vacunas, tanto para las vacunas bivalentes como cuatrivalentes.

Sin embargo, en la interpretación de los resultados, deben considerarse los posibles sesgos de las investigaciones.

La eficacia protectora contra los tipos de HPV no vacunales es de menor magnitud que las de los tipos vacunales y parece durar menos; aunque se necesitan más datos. Debido a que las vacunas contra el HPV se administran principalmente en preadolescentes, la protección cruzada posiblemente tenga un efecto pequeño a nivel de la población si su duración es demasiado corta (por ejemplo 5 a 10 años). Además, debido a que la incidencia de lesiones NIC2-3 asociada con los tipos no vacunales es inferior que para los tipos HPV-16 o 18, es necesaria la realización de ensayos de mayor tamaño y con períodos prolongados de seguimiento.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138777

2 - Estado del Tratamiento de la Población General de Pacientes con Cáncer de Endometrio en Estadio IVb y Evaluación del Papel de la Quimioterapia Preoperatoria: Un Estudio Retrospectivo Multicéntrico con 426 Mujeres en Japón

Eto T, Saito T, Konishi I y colaboradores

National Kyushu Cancer Center, Notame, Japón

[Status of Treatment for the Overall Population of Patients with Stage IVb Endometrial Cancer, and Evaluation of the Role of Preoperative Chemotherapy: A Retrospective Multi-Institutional Study of 426 Patients in Japan]

Gynecologic Oncology 131(3):574-580, Dic 2013

La histerectomía y la quimioterapia pueden prolongar la supervivencia global en pacientes seleccionadas con cáncer de endometrio en estadio IVb. La quimioterapia seguida de cirugía puede ser una opción útil en mujeres que no son candidatas a cirugía primaria.

La mayoría de los cánceres de endometrio (CEM) en estadios tempranos tienen un pronóstico favorable, pero el estadio IVb tiene muy mal pronóstico. En diversos estudios retrospectivos y metanálisis, la citorreducción quirúrgica demostró ser útil en el estadio avanzado IVb, de modo similar a lo observado en el cáncer de ovario. El pronóstico de las pacientes con estadios IVb no pasibles de cirugía inicial es muy malo. Según datos de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), la supervivencia a cuatro años para las mujeres con CEM en estadio IVb quirúrgico es del 22.3%, y del 7% para aquellas en estadio clínico IVb. En las pacientes con cáncer de ovario avanzado irreseccable o en mal estado general, las alternativas son la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía citorréductora seguida por quimioterapia.

En un estudio prospectivo con mujeres con CEM con diseminación transperitoneal se informaron mejores resultados de la cirugía citorréductora con la

quimioterapia neoadyuvante y la cirugía citorréductora seguida por quimioterapia. Entre las razones de las dificultades para establecer un algoritmo terapéutico para el CEM en estadio IVb está el escaso número de pacientes en la mayoría de las series y que pocos ensayos evaluaron la población total de pacientes en estadio IVb, con la inclusión de los no quirúrgicos.

En la presente investigación se evaluaron todas las mujeres con diagnóstico de CEM en estadio IVb, inclusive aquellas no pasibles de cirugía. Los objetivos principales fueron clarificar el estado actual de tratamiento, las características clínico-patológicas y los factores pronósticos en esta población. El objetivo secundario fue determinar el papel de la quimioterapia preoperatoria en las mujeres no sometidas a intervención quirúrgica inicial.

Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de las mujeres con diagnóstico clínico o quirúrgico de CEM en estadio IVb atendidas en 30 centros japoneses, entre 1996 y 2005. Los datos clínicos, la información anatomopatológica, los estudios por imágenes se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas, los especímenes de las biopsias y de las histerectomías y los informes radiológicos. Específicamente, se recabó información sobre los sitios de metástasis, los procedimientos quirúrgicos, la localización y diámetro máximo de la enfermedad residual después de la cirugía, los tratamientos tales como la terapia inicial, el tratamiento adyuvante después de la cirugía y la cirugía luego de la quimioterapia. El seguimiento regular se realizó en cada institución y la información comprendió el estadio de la enfermedad durante el último seguimiento o la fecha y causa de defunción. Las participantes se dividieron en tres grupos según el tratamiento inicial: grupo de cirugía primaria, grupo de quimioterapia primaria y grupo de cuidados paliativos. Las mujeres sometidas a radioterapia solamente se incluyeron en el grupo de cuidados paliativos. El grupo de quimioterapia primaria a su vez se subdividió en un subgrupo sometido a laparotomía después de la quimioterapia y otro en que no se realizó la laparotomía posterior. El estadio IVb metastásico se dividió en la enfermedad intraabdominal y extraabdominal; las metástasis hepáticas se incluyeron en el segundo grupo. En las mujeres del grupo de quimioterapia primaria tratadas posteriormente con cirugía, la respuesta a la quimioterapia preoperatoria se determinó según los criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). El criterio principal de valoración fue la supervivencia global (SG).

Las diferencias en las distribuciones de las características clínico-patológicas entre los grupos se analizaron por la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Las curvas de SG se estimaron por el método de Kaplan-Meier y las comparaciones



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

entre los grupos se realizaron por la prueba del rango logarítmico. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Los factores pronósticos independientes se identificaron con los análisis de regresión de riesgo proporcional de Cox multivariados.

Resultados

Se identificaron en total 426 mujeres con CEM en estadio IVb, de las cuales 279 (66%) se incluyeron en el grupo de cirugía primaria, 125 (29%) en el de quimioterapia primaria y 22 (5%) en el de cuidados paliativos. En el grupo de cirugía primaria, en 149 pacientes el estadio IVb se diagnosticó por métodos por imágenes preoperatorias y en 130 luego de la laparotomía. De las 125 mujeres en el grupo de quimioterapia primaria, 59 (47%) fueron sometidas a laparotomía posterior y el resto no lo fue. La mediana de la edad de las participantes fue de 59 años, en el 84% de los casos el estado general según los criterios del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) fue de 0 a 1 y la media del índice de masa corporal fue de 23 kg/m² (14 a 39 kg/m²).

Las comorbilidades comprendieron hipertensión en el 23% de los casos y diabetes en el 12%. El subtipo histológico más común fue el endometriode (58% de los casos). La mayoría de las mujeres incluidas en el grupo de cuidados paliativos tenían mayor edad, mayor grado de emaciación, mayor probabilidad de hipertensión arterial y dos o más metástasis extraabdominales. Las participantes en el grupo de cirugía primaria tuvieron un mejor estado general ($p = 0.002$) y tasas inferiores de comorbilidades (hipertensión arterial, $p = 0.049$; diabetes, $p = 0.003$), en comparación con el grupo de quimioterapia primaria. La histología tumoral no difirió significativamente entre los grupos. La enfermedad en estadio IVb extraabdominal se identificó en 229 mujeres (54%: 82% en el grupo de quimioterapia primaria y 86% en el grupo de cuidados paliativos).

Las participantes de estos dos grupos tuvieron más probabilidad de tener metástasis en dos o más sitios anatómicos que las incluidas en el grupo de cirugía primaria. Los sitios metastásicos extraabdominales más frecuentes fueron los pulmones (28%), el hígado (13%), los ganglios linfáticos mediastínicos (9%) y los huesos (8%). El estadio IVb intraabdominal clínico se documentó en 134 mujeres (31%). De las 220 pacientes con enfermedad en estadio IVb intraabdominal en el grupo de cirugía primaria, en sólo 62 (28%) se detectó por los métodos por imágenes.

En el grupo de cirugía primaria, 249 mujeres (89%) recibieron terapia adyuvante posoperatoria, con 207 sometidas a quimioterapia solamente, 11 a radioterapia sola y 31 a ambas modalidades. En el grupo de quimioterapia primaria, 59 pacientes fueron sometidas a cirugía subsecuentemente, de las cuales 52 también recibieron radioterapia o quimioterapia

posoperatorias. De las 66 mujeres no sometidas a cirugía luego de la quimioterapia primaria, 21 también recibieron radioterapia. El régimen quimioterápico más frecuente consistió en taxanos más platino más doxorubicina, seguido por doxorubicina más cisplatino \pm ciclofosfamida/ifosfamida.

La mediana del seguimiento fue de 41 meses y la mediana de la SG para todas las pacientes en estadio IVb fue de 14 meses (intervalo de confianza del 95% [IC]: 11 a 18). Las causas de muerte fueron: CEM en 301 casos, otras enfermedades en 4 y causa desconocida en 6. En el último seguimiento, 62 mujeres permanecieron con vida sin evidencias de enfermedad, 45 se mantuvieron con vida, pero con evidencias de enfermedad y 8 se encontraron con vida, pero se desconocían los datos sobre el estado de la enfermedad. No se registraron muertes relacionadas con el tratamiento.

La mediana de la SG fue de 21 meses (IC 95%: 17 a 26) en el grupo de cirugía primaria, de 12 meses (IC 95%: 9 a 15) en el grupo de quimioterapia y 1 mes (IC 95%: 0 a 4) en el grupo de cuidados paliativos ($p < 0.0001$).

En el análisis multivariado de Cox se encontró que el estado general, la histología, el estadio IVb intraabdominal metastásico clínico, la histerectomía y la quimioterapia fueron factores pronósticos independientes de la SG.

Para analizar el impacto de la quimioterapia preoperatoria se realizó un análisis de subgrupos en el cual se evaluaron las características clínico-patológicas de las mujeres sometidas a quimioterapia primaria seguida de cirugía y se comparó la SG con la de las pacientes del grupo de cirugía primaria. Las participantes sometidas a quimioterapia primaria seguida por cirugía tuvieron un mejor estado general y una tasa menor de dos o más metástasis extraabdominales que las que recibieron quimioterapia primaria sin cirugía posterior ($p < 0.0001$), mientras que mostraron características similares al grupo de cirugía primaria, excepto por la distribución de la enfermedad. Las curvas de supervivencia en el grupo de quimioterapia primaria seguido por cirugía y en el de cirugía primaria fueron similares ($p = 0.8351$).

Discusión y conclusión

Recuerdan los autores que pocos estudios incluyeron pacientes con CEM en estadio IVb sometidas a tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos y, según su opinión, el suyo es el más grande que tuvo en cuenta ambos grupos de terapia. La presente investigación permitió identificar diversos factores pronósticos independientes de la supervivencia tales como el buen estado general, la histología endometriode, la ausencia de enfermedad en estadio IVb intraabdominal clínico, la histerectomía y la quimioterapia. Estos datos indican que la combinación de histerectomía y quimioterapia puede beneficiar a pacientes seleccionadas con CEM en estadio IVb. El análisis de subgrupo demostró que la SG fue similar en las mujeres que recibieron quimioterapia



primaria seguida por cirugía y las sometidas a cirugía primaria. Estos hallazgos indican que la quimioterapia preoperatoria puede constituir una opción terapéutica útil para las pacientes con CEM en estadio IVb que no son candidatas a la cirugía primaria.

En conclusión de los autores, la histerectomía y la quimioterapia pueden prolongar la SG en pacientes seleccionadas con CEM en estadio IVb. La quimioterapia seguida de cirugía puede ser una opción útil para las mujeres que no son candidatas a cirugía primaria.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138768

3 - Normativas de Tratamiento del Cáncer de Ovario 2012 del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO)

González Martín A, Redondo A, Poveda Velasco A y colaboradores

M.D. Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

[GEICO (Spanish Group for Investigation on Ovarian Cancer) Treatment Guidelines in Ovarian Cancer 2012

Clinical & Translational Oncology 15(7):509-525, Jul 2013

En este artículo se presentan las normativas actualizadas de 2012 para el tratamiento del cáncer de ovario del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario.

En 2006, el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO) publicó las normativas de tratamiento en cáncer de ovario, pero dados los avances producidos en su tratamiento en los últimos 6 años, decidieron su actualización. En febrero de 2012, el GEICO se reunió con este objetivo. A continuación se resumen las presentaciones, las discusiones y las pruebas existentes que fueron revisadas.

Metodología

Un comité de expertos del GEICO de diferentes áreas revisó diversos aspectos del diagnóstico y tratamiento del cáncer de ovario (CO) sobre la base de las evidencias existentes. Los temas revisados fueron el diagnóstico, la pesquisa del CO hereditario, la anatomía patológica, la biología molecular, la cirugía en estados iniciales y avanzados, el tratamiento de la enfermedad recurrente y las estrategias terapéuticas futuras. Para la asignación del nivel de evidencia y el grado de recomendación se utilizó el sistema de la *Infectious Diseases Society of America-US Public Health Service Grading*.

Diagnóstico

En las mujeres con presunción diagnóstica de una masa anexial, la ecografía transvaginal se considera la técnica por imágenes de primera línea. Este método no invasivo permite determinar el sitio de origen de la masa y caracterizarla como potencialmente benigna o maligna. La ecografía transvaginal tiene un alto valor predictivo negativo y constituye un instrumento

excelente para excluir CO (calidad de evidencia II, grado de recomendación B).

El CA 125, si bien no es específico del cáncer de ovario epitelial (COE), es el marcador tumoral más frecuentemente utilizado en el proceso diagnóstico de una masa ovárica. Se encuentra en aumento en el 83% de las mujeres con COE, pero sólo en el 50% de aquellas en estadio I. En los casos de carcinomatosis, la relación CA 125/antígeno carcinoembrionario (CEA) > 25 indica un origen ovárico, mientras que un resultado opuesto sugiere un origen intestinal. En las mujeres menores de 35 años pueden realizarse determinaciones de otros marcadores tumorales, como la inhibina, la alfa-fetoproteína (o la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (B-hCG)), si están clínicamente indicados.

En las mujeres con presunción diagnóstica de CO, el método de referencia es la estadificación quirúrgica, que no puede reemplazarse por los estudios por imágenes, especialmente en la detección de los depósitos peritoneales pequeños. La precisión diagnóstica de la tomografía computarizada (TAC) o de la resonancia magnética nuclear (RMN) varía entre el 70% y 90%, aunque pocos estudios compararon ambas técnicas entre sí. La TAC con contraste es la técnica de elección para la estadificación del CO, mientras que la RMN se reserva para los casos difíciles. La biopsia guiada por imágenes puede realizarse con ecografía o TAC. En los casos de escasa certeza en la estadificación por los métodos por imágenes está indicada la evaluación laparoscópica. No se ha determinado el papel de la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (TAC/PET-FDG) como herramienta diagnóstica de los casos en estadios avanzados de diagnóstico reciente, aunque permite la evaluación en áreas de difícil acceso para la detección de metástasis para la TAC y la RMN, como el mediastino, la región supraclavicular o la implantación peritoneal escasa. La TAC/PET-FDG también permite la identificación de los ganglios linfáticos aórticos de tamaño normal con compromiso maligno.

En las pacientes con carcinomatosis difusa y síntomas gastrointestinales puede ser necesaria la realización de endoscopias del tracto superior e inferior. Dado que el cáncer de mama puede producir metástasis en los ovarios, más frecuentemente en el compromiso bilateral, está indicada la mamografía en mujeres mayores de 40 años sin una evaluación previa en los últimos 6 a 12 meses. La evaluación se completa con las imágenes del tórax, el hemograma completo, el perfil bioquímico y la función hepática y renal.

Pesquisa/detección temprana del CO

Cuando la enfermedad se detecta en estadios iniciales, la supervivencia a 5 años es superior al 90%. Si bien la pesquisa permite detectar el CO en estadios iniciales y mejorar la supervivencia, hay pocas pruebas acerca de si afecta la mortalidad y, las que existen, son incongruentes. En las mujeres de alto riesgo

(mutaciones en los genes *BRCA1/2*) resta determinar la sensibilidad y la eficacia de la pesquisa.

CO hereditario

Aproximadamente el 13% de los COE se asocian con una herencia autosómica dominante de una alteración genética que predispone al cáncer, con una penetrancia moderada a alta. Las proteínas BRCA1 y BRCA2 son esenciales para la recombinación homóloga de los mecanismos de reparación del ADN.

El riesgo estimado de CO durante toda la vida es de un caso en 70 mujeres, con una incidencia del 1.4%. Este riesgo aumenta en un 3% en los familiares de segundo grado, un 5% en aquellos de primer grado, un 9% en el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal no polipósico hereditario), un 39% a 60% en las mutaciones en el gen *BRCA1* y un 11% a 30% en las mutaciones en el gen *BRCA2*. Se han identificado 2 síndromes hereditarios: el síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario y el síndrome de Lynch, con mutaciones en los genes *BRCA1/2* y en los genes de reparación de errores de emparejamiento.

Anatomía patológica y genética molecular

Diversos estudios demostraron que el CO no es una enfermedad única, sino que está compuesta por un grupo heterogéneo de tumores que pueden clasificarse según las características morfológicas y moleculares genéticas distintivas. Además, los diversos subtipos tienen un comportamiento natural y un pronóstico diferentes.

Según los hallazgos de la microscopia de luz y la genética molecular, los tumores de ovarios pueden dividirse en cinco subtipos principales sobre la base del tipo celular: serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y tumores de Brenner (de células transicionales). Luego de la clasificación por tipo celular, los tumores se dividen en los claramente benignos (cistoadenomas) y los claramente malignos (carcinomas), además de los que tienen características que los ubican entre esos dos: tumores proliferativos atípicos, tumores de bajo potencial maligno o tumores en el límite de la malignidad. Los subtipos presentan diferencias en las características epidemiológicas, los factores genéticos de riesgo, las lesiones precursoras, los patrones de diseminación, los eventos moleculares durante la oncogénesis, la respuesta a la quimioterapia y los resultados. Los carcinomas de células claras y los endometrioides pueden originarse a partir de la endometriosis.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es la base del tratamiento del CO. Todas las mujeres con diagnóstico reciente, candidatas a la cirugía, deben ser sometidas a una laparotomía estadificadora para predecir el pronóstico y decidir la

terapia posquirúrgica. Los tipos de cirugía para el CO son los siguientes: cirugía primaria para estadificación y citorreducción, cirugía citorreductora intermedia (CCI), citorreducción secundaria, cirugía de segunda exploración y cirugía paliativa.

En la enfermedad en estadios iniciales (estadios I/II), el objetivo de la cirugía reside en la estadificación adecuada y la remoción de todo el tumor macroscópico. La cirugía puede realizarse mediante laparotomía (la vía preferida) o por cirugía mínimamente invasiva en pacientes seleccionadas. Los procedimientos comprenden la inspección y la palpación de toda la superficie peritoneal, la histerectomía total y la salpingooforectomía bilateral, omentectomía, linfadenectomía aórtica bilateral y pelviana hasta los vasos renales, biopsia del peritoneo pelviano, canaletas paracólicas y área subdiafragmática derecha, muestras de la ascitis o el lavado peritoneal para citología en caso de ausencia de ascitis. En los tumores mucinosos se recomienda la apendicetomía.

En pacientes jóvenes (menores de 40 años) que deseen mantener su fertilidad puede realizarse la salpingooforectomía unilateral en tumores en estadio I seleccionados, además del procedimiento de estadificación. Luego de cumplimentar sus deseos de fertilidad se recomienda la salpingooforectomía (evidencia III, recomendación B).

En el tipo histológico endometriode debe obtenerse una biopsia endometrial para descartar un cáncer de endometrio concomitante. En la mayoría de los estudios se indica que el tratamiento conservador es adecuado para las mujeres con carcinomas serosos, mucinosos o endometrioides, pero no en aquellas con factores de alto riesgo, como los carcinomas de células claras o mal diferenciados.

En la enfermedad avanzada (estadios III-IV), el tratamiento estándar es la cirugía citorreductora seguida por la quimioterapia combinada basada en platino. Si bien el objetivo final es la citorreducción a la enfermedad microscópica por la remoción de toda la masa visible, se halló que la citorreducción a un volumen mínimo (< 1 cm) incrementa la frecuencia de respuesta completa y la supervivencia total (evidencia II, recomendación A). El término citorreducción óptima debe reservarse para los casos en los que no se verifica enfermedad macroscópica residual. Si se logra la citorreducción completa, la linfadenectomía puede incrementar la supervivencia general.

Otras opciones residen en el retraso de la cirugía primaria luego de la quimioterapia neoadyuvante o la CCI en mujeres seleccionadas con enfermedad en estadios IIIc y IV, aunque este plan terapéutico es discutible. Las pacientes con un bajo volumen de enfermedad residual (< 1 cm) luego de la cirugía citorreductora primaria son candidatas potenciales para la quimioterapia intraperitoneal.

Terapia sistémica de primera línea

Los resultados de los estudios publicados en los últimos 10 años avalan el tratamiento adyuvante



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

con quimioterapia luego de la cirugía en la mayoría de las mujeres en estadios iniciales de COE. Sólo en aquellas de bajo riesgo (estadios IA/IB grado 1 y con histología distinta de carcinoma de células claras), con estadificación quirúrgica adecuada, se plantea la observación, ya que la supervivencia a largo plazo es superior al 90%. En los estadios de alto riesgo (IA y IB, grado 3, tumores de células claras y cualquier grado en los estadios IC y IIA) se recomienda quimioterapia adyuvante con carboplatino (evidencia I, recomendación A). No hay consenso sobre la necesidad de administrar quimioterapia adyuvante o la observación expectante en los estadios IA/IB grado 2 y, en estos casos, ambas opciones son válidas. No hay datos de ensayos comparativos que permitan determinar el valor de agregar paclitaxel al platino en los estadios iniciales.

En estadios avanzados de CO (IIc-IV), la estrategia terapéutica generalmente recomendada es la cirugía citorréductora óptima seguida por 6 ciclos de paclitaxel y carboplatino. Hasta el momento, el agregado de una tercera droga o más a este esquema no demostró ventajas, mientras que aumentó la toxicidad.

Con respecto a la quimioterapia de consolidación o mantenimiento, hasta el momento ninguno de los tratamientos suministrados luego de la inducción inicial con platino y paclitaxel mejoró la supervivencia en las pacientes con citorreducción subóptima. La quimioterapia neoadyuvante basada en platino y CCI en mujeres con CO avanzado debe reservarse para aquellas que no toleran la cirugía citorréductora primaria o en las que no es posible la citorreducción óptima. No hay datos definitivos que permitan realizar una recomendación formal sobre la administración de un régimen semanal con paclitaxel en lugar de cada 3 semanas junto con carboplatino.

La quimioterapia intraperitoneal demostró ventajas clínicas y farmacológicas sobre la intravenosa en mujeres con COE limitado a la cavidad abdominal con cirugía citorréductora óptima, con mejora en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general. También, es una opción en las mujeres con CO en estadio III y enfermedad residual < 1 cm. No obstante, la toxicidad limita su uso para pacientes determinadas y centros seleccionados.

Con respecto a la terapia angiogénica, 2 ensayos de fase III demostraron que el bevacizumab puede ser beneficioso cuando se agrega a la quimioterapia estándar con paclitaxel y carboplatino en el tratamiento de primera línea para el CO avanzado. Sobre la base de los datos existentes, el bevacizumab agregado a la quimioterapia inicial, seguido por un período de mantenimiento con la misma droga, debe reservarse para las pacientes con enfermedad residual macroscópica luego de la cirugía estándar (evidencia I, recomendación A). Los beneficios parecen ser más significativos en las pacientes en estadio III y enfermedad residual > 1 cm o en estadio IV.

Tratamiento para el CO en recaída

Aproximadamente entre el 70% y 80% de las mujeres con diagnóstico de COE presentará una recaída después de la quimioterapia de primera línea basada en platino y taxanos. La citorreducción secundaria puede ser adecuada en pacientes seleccionadas (mayor intervalo libre de enfermedad, sin ascitis en la recurrencia, enfermedad localizada o pocos sitios tumorales y resección completa de la enfermedad), a pesar de que no hay evidencias de beneficios en la supervivencia. Para la mayoría de las pacientes con COE recurrente, el tratamiento se basa solamente en terapia sistémica de segunda línea. En las mujeres con CO recurrente y un intervalo libre de progresión luego del último ciclo de platino inferior a 6 meses (enfermedad resistente al platino), la monoterapia secuencial sin platino es la mejor opción paliativa. Un ensayo de fase III demostró beneficios con el agregado de bevacizumab a la quimioterapia (evidencia I, recomendación A).

Las pacientes con enfermedad recurrente y un intervalo libre de progresión luego del último ciclo de platino superior a 12 meses se consideran sensibles al platino y se benefician con las combinaciones basadas en este agente. Existen pruebas sólidas que indican que las combinaciones basadas en platino se asociaron con mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia general en comparación con la monoterapia (evidencia I, recomendación A). Ninguna combinación se consideró superior en cuanto a la eficacia y, por ende, la elección se basa en el perfil de toxicidad. La asociación de bevacizumab incrementó la supervivencia libre de progresión. En las mujeres con recaída entre 6 y 12 meses luego del último ciclo de platino (parcialmente sensibles al platino) se considera el uso de combinaciones sin platino y con éste. Entre las combinaciones sin platino, una opción alternativa es la asociación de trabectedina más doxorubicina liposomal pegilada.

Terapias futuras

Los progresos en el tratamiento del CO se basan en la mejor comprensión de la biología de la enfermedad y en el hallazgo de nuevas terapias dirigidas. Las áreas más promisorias parecen ser la antiangiogénesis y la deficiencia en la recombinación homóloga.



+ Información adicional en

www.sicisalud.com/dato/resiic.php/138762

4 - Impacto sobre la Supervivencia de la Citorreducción Completa a Enfermedad Residual No Visible para el Cáncer de Ovario Avanzado: Un Metanálisis

Chang S, Hodeib M, Chang J, Bristow R

Ajou University School of Medicine, Suwon, Corea del Sur

[Survival Impact of Complete Cytoreduction to no Gross Residual Disease for Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Meta-Analysis]

Gynecologic Oncology 130(3):493-498, Sep 2013

En las mujeres con cáncer de ovario avanzado tratadas con platino y taxanos, aquellas que lograron la enfermedad residual no visible tuvieron una mayor supervivencia en comparación con las que alcanzaron la enfermedad residual óptima. La quimioterapia intraperitoneal fue un factor predictivo significativo e independiente de la supervivencia de la cohorte.

Aproximadamente a 225 000 mujeres en todo el mundo se les diagnostica cáncer de ovario y 140 000 fallecen por esta enfermedad cada año. De hecho, en los Estados Unidos, el cáncer de ovario continúa como la causa principal de muerte por neoplasias ginecológicas, con 21 990 nuevos casos y 15 460 fallecimientos en 2011. En la mayoría de los casos el cáncer de ovario se diagnostica en estadios avanzados con metástasis y la consiguiente disminución en la supervivencia a largo plazo. La base del tratamiento del cáncer de ovario avanzado es la citorreducción quirúrgica y la quimioterapia adyuvante basada en platino y taxanos, que se utiliza desde mediados de la década de 1990. Uno de los principales factores pronósticos del cáncer de ovario avanzado es la enfermedad residual después de la citorreducción. La enfermedad residual se estima como el diámetro mayor del tumor remanente, pero no hay un consenso universal sobre la definición de enfermedad residual óptima. El *Gynecologic Oncology Group* (GOG) definió enfermedad residual óptima como el tumor remanente de 1 cm o menos en su diámetro mayor. Datos recientes indican la obtención de una supervivencia más favorable con la citorreducción completa, sin enfermedad residual visible. El objetivo de este estudio fue cuantificar el impacto de la citorreducción completa hasta enfermedad residual no visible sobre la supervivencia global en mujeres con cáncer de ovario avanzado, en la era del tratamiento con platino y taxanos, mediante la realización de un metanálisis.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la *National Library of Medicine* (PubMed) y *Cochrane Library* de todas las publicaciones en idioma inglés realizadas entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de julio de 2011. Los criterios de inclusión fueron: carcinoma epitelial primario ovárico, de la trompa de Falopio o peritoneal;

enfermedad en estadios IIB a IV según la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO); cirugía citorreductora primaria; quimioterapia adyuvante con taxanos y platino; enfermedad residual según los criterios de enfermedad no visible (microscópica), tumor remanente entre 0 y 1 cm, 0.1 y 1 cm o > 1 cm y análisis de supervivencia según los criterios de enfermedad residual. La enfermedad residual óptima se definió como el tamaño tumoral remanente de 1 cm o menos en el diámetro mayor, según los criterios del GOG. De cada estudio elegible se registró la siguiente información: diseño de la investigación (aleatorizada y controlada, prospectiva y retrospectiva), año de publicación, período del estudio, número de participantes, mediana de la edad de las pacientes, porcentaje de mujeres con enfermedad en estadio IV, porcentaje de pacientes bajo tratamiento con quimioterapia con taxanos o con quimioterapia intraperitoneal, porcentaje de mujeres que completaron seis ciclos de quimioterapia, porcentaje de participantes sometidas a citorreducción completa sin enfermedad residual visible, porcentaje de pacientes con enfermedad residual óptima (1 cm o menos) y mediana de la supervivencia global.

Se aplicaron modelos de regresión lineal simple para analizar el efecto de las variables predictivas sobre la mediana de la supervivencia de la cohorte. Los análisis de regresión lineal múltiple permitieron derivar los efectos independientes de las variables sobre la mediana del tiempo de supervivencia, con el ajuste por las potenciales variables que pueden afectar la supervivencia. El valor de p fue de dos colas y se consideró significativo un valor inferior a 0.05.

Resultados

En total, se seleccionaron 18 estudios para la inclusión en el metanálisis, 17 de ellos publicados después del año 2000 y uno en 1996. Seis ensayos fueron series de observación retrospectivas realizadas en una única institución y 12 estudios aleatorizados y controlados que investigaron la eficacia de los regímenes quimioterápicos adyuvantes. La cohorte final fue de 13 257 pacientes. La mediana de la supervivencia global para todas las cohortes fue de 44.4 meses (27.6 a 66.9 meses) y la mediana de la edad fue de 59 años (56 a 64 años). El porcentaje de pacientes en cada cohorte con enfermedad residual de 1 cm o menos en el diámetro mayor fue del 62.3% (0% a 100%) y el porcentaje de mujeres en cada cohorte sometidas a citorreducción completa fue del 25.9% (0% a 86%). Todas las cohortes recibieron quimioterapia basada en platino y el porcentaje de participantes en cada una que recibió quimioterapia con taxanos fue del 65.9% (20% a 100%). Se incluyeron dos ensayos aleatorizados prospectivos con quimioterapia intravenosa comparada con intraperitoneal y hubo 440 mujeres que recibieron quimioterapia intraperitoneal.

Los resultados del análisis de regresión lineal simple demostraron que el período, la mediana de la edad de la cohorte, el porcentaje de pacientes tratadas



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

con taxanos y el de las que completaron seis ciclos de quimioterapia no se asociaron significativamente con la mediana del tiempo de supervivencia. Las variables predictivas quirúrgicas, tales como la enfermedad residual no visible y la enfermedad residual óptima se correlacionaron significativamente con la mediana del tiempo de supervivencia. Por cada 10% de incremento en el porcentaje de personas que lograron la citorreducción completa se encontró un aumento en la mediana de la supervivencia de la cohorte en 3.8 meses (intervalo de confianza del 95% [IC] 1.7 a 5.8 meses, $p = 0.002$). Algo similar se observó con la enfermedad residual óptima, dado que por cada 10% de incremento en el porcentaje de personas que la alcanzaron hubo un aumento en la mediana de la supervivencia en 2.5 meses (1.6 a 3.3 meses, $p < 0.001$). La quimioterapia intraperitoneal se asoció significativamente con la mediana de la supervivencia y por cada 10% de incremento en el porcentaje de pacientes que la recibieron se constató un aumento en la mediana de la supervivencia de 3.7 meses (IC 95%: 0.9 a 6.6 meses, $p = 0.013$). Hubo una relación inversa significativa entre la enfermedad en estadio IV y la mediana de la supervivencia y por cada 10% de incremento en el porcentaje de pacientes con este estadio se encontró una reducción en 3.7 meses en la mediana de la supervivencia (IC 95%: -6.2 a -1.2 meses, $p = 0.007$).

En el análisis de regresión lineal multivariado, por cada 10% de incremento en el porcentaje de mujeres que logró la citorreducción completa hasta enfermedad residual no visible hubo un aumento significativo e independiente en la mediana de la supervivencia de la cohorte en 2.3 meses (IC 95%: 0.6 a 4.0, $p = 0.01$), en comparación con el incremento en 1.8 meses (IC 95%: 0.6 a 3, $p = 0.004$) en la mediana de la supervivencia en aquellas que alcanzaron la enfermedad residual óptima. Además, por cada 10% de incremento en el porcentaje de personas que recibieron quimioterapia intraperitoneal, hubo un incremento significativo e independiente en 3.9 meses (IC 95%: 1.1 a 6.8, $p = 0.008$) en la mediana de la supervivencia de la cohorte.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que, según los resultados de su análisis, se encontraron que las dos variables con mayor valor predictivo sobre la supervivencia en el cáncer de ovario avanzado fueron el porcentaje de pacientes con enfermedad residual mínima y el porcentaje de mujeres que recibieron quimioterapia intraperitoneal. Si bien tanto la enfermedad residual no visible como la enfermedad residual óptima fueron factores predictivos independientes y significativos de la mejora en la supervivencia, por cada 10% de incremento en el porcentaje de mujeres que lograron la resección completa hubo un 28% de aumento en la mediana de la supervivencia (2.3 meses), en comparación con el porcentaje de aquellas con enfermedad residual óptima (1.8 meses). Por cada 10% de mujeres que recibieron quimioterapia intraperitoneal hubo un incremento

significativo e independiente en 3.9 meses en la mediana de la supervivencia de la cohorte.

En conclusión, en las mujeres con cáncer de ovario avanzado tratadas con platino y taxanos, aquellas que lograron la enfermedad residual no visible tuvieron una supervivencia más prolongada, en comparación con las que alcanzaron la enfermedad residual óptima. La quimioterapia intraperitoneal fue un factor predictivo significativo e independiente de la supervivencia de la cohorte. El beneficio relativamente superior en la supervivencia asociado con la quimioterapia intraperitoneal en el contexto de la enfermedad residual no visible destaca la dependencia de la eficacia terapéutica regional para completar la resección quirúrgica.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/138770

5 - Angiogénesis y Endometriosis

Rocha A, Reis F, Taylor R

Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

[*Angiogenesis and Endometriosis*]

Obstetrics and Gynecology International, May 2013

Diversos factores antiangiogénicos han resultado ser beneficiosos en modelos experimentales de endometriosis. Sin embargo, se requieren más trabajos para establecer el papel de estos fármacos en el tratamiento de la endometriosis, en especial, de las mujeres que desean concebir.

La presencia y el crecimiento de tejido endometrial ectópico caracterizan la endometriosis, una enfermedad ginecológica benigna, relacionada con el estado hormonal. Se estima que alrededor del 10% de las mujeres en edad reproductiva padecen endometriosis, un trastorno asociado con infertilidad, dolor y compromiso del estado general, físico y mental. La etiopatogenia de la endometriosis todavía no se conoce, pero se sabe que su aparición depende de la migración retrógrada de células endometriales, las cuales se implantan en la superficie peritoneal e inducen una respuesta inflamatoria. La neoangiogénesis, la fibrosis, la formación de adherencias, la reducción de la apoptosis, la disfunción inmunológica y la infiltración neuronal son algunos de los trastornos que participan en la fisiopatogenia de la endometriosis.

La angiogénesis cíclica fisiológica influye en la maduración folicular, la función del cuerpo lúteo y el crecimiento y remodelado endometrial; la angiogénesis, sin embargo, también participa en la endometriosis. El tratamiento de la endometriosis está destinado al alivio del dolor y a lograr la concepción, en las pacientes con infertilidad. Los fármacos con propiedades antiangiogénicas podrían ser útiles en ambos casos y representan, por lo tanto, un abordaje terapéutico, nuevo y promisorio, en las mujeres con endometriosis.

En el presente artículo, los autores realizaron una revisión de la literatura al respecto con el propósito de determinar la posible utilidad de esta nueva opción terapéutica para la endometriosis.

Métodos

Los artículos se identificaron mediante una búsqueda bibliográfica en Medline y el *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, hasta 2013. Se evaluaron estudios aleatorizados y controlados, trabajos de observación y comunicaciones de casos.

Resultados

Angiogénesis en el endometrio y en los implantes endometriales ectópicos

Las lesiones causadas por la endometriosis tienen una intensa vascularización. En el endometrio normal, el crecimiento vascular rápido que caracteriza a la fase proliferativa depende esencialmente de la elongación de los vasos. En cambio, el proceso involucrado en las lesiones endometriales ectópicas todavía no se conoce. Sin embargo, el reclutamiento de nuevos capilares desde los microvasos peritoneales adyacentes y la neoangiogénesis, a partir de células progenitoras endoteliales circulantes, parece estar involucrado en el origen de la endometriosis. De hecho, se han comprobado células progenitoras endoteliales, derivadas de la médula ósea, en las lesiones en desarrollo de la endometriosis. En estas células se comprobó una mayor expresión de diversos factores que intervienen en el reclutamiento de las células progenitoras endoteliales, tales como el factor inducible por la hipoxia (HIF) 1-alfa y el factor 1 derivado de las células del estroma (SDF). La hipoxia, el daño endotelial, la inflamación y la expresión de los receptores alfa de los estrógenos participan en la movilización y el reclutamiento de las células progenitoras endoteliales, desde la médula ósea hasta las lesiones de endometriosis.

Las lesiones de endometriosis sintetizan citoquinas y factores de crecimiento que regulan la proliferación y la vascularización; en este contexto, la interleuquina (IL) 1-beta, la principal citoquina sintetizada por los macrófagos peritoneales, cumple un papel decisivo en la neovascularización de las lesiones de endometriosis. Las células del estroma endometrial, obtenidas de pacientes con endometriosis, liberan IL-6 e IL-8; la IL-6, a su vez, induce la proliferación de las células endometriales y la angiogénesis. El tejido endometrial ectópico sintetiza cantidades importantes de IL-6; en diversos estudios se comprobaron niveles altos de IL-6 en el líquido peritoneal obtenido de mujeres con endometriosis. La IL-8 es un factor quimiotáctico para los neutrófilos y un fuerte agente proangiogénico.

La activina A es un miembro de la superfamilia del factor transformante de crecimiento beta, con efectos

sobre la inflamación y la angiogénesis. El endometrio humano secreta activina A; también, la activina A regula la síntesis de IL-8 y de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por las células del estroma endometrial.

El VEGF induce la proliferación, la migración, la organización tubular y el aumento de la permeabilidad de las células endoteliales; todos estos factores intervienen en la angiogénesis. La expresión endometrial de VEGF aumenta en respuesta al estradiol. Durante el ciclo menstrual se producen cambios importantes en la expresión de VEGF; la expresión máxima se comprueba durante la fase secretoria y la menstruación. Las células de las lesiones de endometriosis pueden sintetizar y secretar VEGF. Los macrófagos peritoneales activados y los neutrófilos representan otra fuente de VEGF.

Líquido peritoneal de las enfermas con endometriosis

En este líquido se detectan diversas citoquinas, factores de crecimiento, hormonas esteroideas y factores proangiogénicos; en el líquido peritoneal también se encuentran macrófagos, glóbulos rojos y células endometriales. En las mujeres con endometriosis, la concentración peritoneal de VEGF se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. En estas pacientes también se encontraron concentraciones peritoneales más altas de IL-8, factor de crecimiento de los hepatocitos, eritropoyetina, angiogenina, factor inhibidor de la migración de macrófagos, factor activador de neutrófilos y factor de necrosis tumoral alfa. Paralelamente, los niveles de los factores antiangiogénicos (por ejemplo, adiponectina) están reducidos en el líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis.

Fármacos con efectos antiangiogénicos

Los hallazgos en conjunto sugieren que los agentes antiangiogénicos podrían ser de utilidad para el tratamiento de la endometriosis. El tratamiento tradicional hormonal de la enfermedad suele ocasionar diversos efectos adversos; la cirugía, por su parte, se asocia con complicaciones y con índices altos de recurrencia.

Los receptores solubles modificados del VEGF (Flt-1) y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el VEGF-A inhibieron, en modelos murinos, el crecimiento de las células endometriales ectópicas.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que bloquea los efectos del VEGF. El fármaco inhibe la aparición y proliferación de las lesiones de endometriosis, reduce la densidad vascular, incrementa la apoptosis y disminuye los niveles de VEGF en el líquido peritoneal en modelos murinos de la enfermedad.

El sorafenib, otro agente de uso por vía oral con propiedades antiangiogénicas, es un inhibidor de múltiples quinasas; el fármaco interfiere con la activación del receptor del VEGF y de otros receptores

de tirosina quinasa. En un modelo con ratas, el sorafenib redujo la densidad de los vasos y el volumen de las lesiones de endometriosis.

La hipoacetilación de la histona H4 se asocia con menor expresión de p53 y de la proteína de Von-Hippel-Lindau y con mayor expresión del HIF-1 alfa; los tres efectos inducen la expresión del gen del VEGF. Por lo tanto, la romidepsina, un inhibidor de las desacetilasas de histonas, podría ser útil para el tratamiento de la endometriosis.

La lipoxina A4 (LXA4) es un eicosanoide endógeno involucrado en la inflamación. La LXA4 suprime, *in vitro*, la migración de las células endoteliales y la angiogénesis inducida por el VEGF. En un modelo murino, la LXA4 redujo el tamaño de las lesiones y la expresión de IL-6, VEGF y metaloproteinasa (MMP) 9. El alcohol 4-hidroxi-bencílico (HBA) es un compuesto fenólico natural, presente en diversas plantas, por ejemplo, las zanahorias. Tanto *in vitro* como *in vivo*, el HBA tiene propiedades antiinflamatorias e inhibe el proceso angiogénico, al disminuir la expresión del VEGF y de la MMP-9 y al afectar la migración de las células endoteliales.

El parecoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2; reduce el tamaño de las lesiones de endometriosis, la densidad vascular, el número de macrófagos y la expresión del VEGF. En un modelo murino de endometriosis peritoneal, el parecoxib indujo atrofia y regresión de los implantes de tejido endometrial.

Epigallocatechin gallate es uno de los principales componentes del té verde con propiedades antiangiogénicas; en diversos modelos inhibió la angiogénesis y la perfusión de las lesiones de endometriosis. El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), expresado excesivamente en la endometriosis, también participa en la angiogénesis. En distintos modelos murinos, un antagonista del MIF evitó las lesiones de endometriosis.

Otros agentes antiangiogénicos

El ácido retinoico ejerce efectos antiangiogénicos y disminuye el tamaño de los implantes de tejido endometrial en ratas. El xantohumol es un flavonoide prenilado, obtenido del lúpulo, que inhibe la formación de nuevos vasos en las lesiones mesentéricas de endometriosis, en ratones BALB/c. La rapamicina es un agente inmunosupresor, asociado también con efectos antiangiogénicos.

Los progestágenos (progesterona, didrogesterona) reducen la proliferación de las células del estroma endometrial, suprimen la transcripción del VEGF-A y reducen la densidad vascular en las lesiones endometriales ectópicas. El dienogest disminuye la síntesis de IL-1 beta por los macrófagos peritoneales.

Las estatinas tienen efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antiangiogénicos. En un estudio, la atorvastatina inhibió la inflamación y la expresión de los genes de la COX-2 y del VEGF en células del estroma endometrial. En tres modelos *in vitro*, la lovastatina

inhibió la proliferación celular y la angiogénesis. La carbegolina es un agonista dopaminérgico con actividad antiangiogénica, mediante la inactivación del receptor 2 del VEGF (VEGFR-2). La quinagolida es un agonista de los receptores D₂ que reduce la expresión de VEGF y del VEGFR-2.

Conclusiones

Aunque los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en la endometriosis todavía se conocen muy poco, se sabe que la enfermedad obedece a múltiples factores, uno de los cuales podría ser la angiogénesis. Por este motivo, diversos agentes con propiedades antiangiogénicas han sido evaluados *in vitro* y en modelos con animales con el propósito de determinar su papel en el tratamiento de la endometriosis. Si bien algunos de estos fármacos son muy prometedores, se requieren más estudios para establecer su utilidad en el abordaje de las mujeres con endometriosis.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138782

6 - Estimaciones Globales y Regionales de la Preeclampsia y la Eclampsia: Una Revisión Sistemática

Abalos E, Cuesta C, Say L y colaboradores

Centro Rosarino de Estudios Perinatales, Rosario, Argentina

[Global and Regional Estimates of Preeclampsia and Eclampsia: A Systematic Review]

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 170(1):1-7, Sep 2013

Las incidencias estimadas en el modelo logístico para preeclampsia y eclampsia fueron del 4.6% y del 1.4% de todos los partos, con una amplia variación entre las diferentes regiones.

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo (THE) son causas importantes de mortalidad, ya que representan el 18% de las muertes maternas en todo el mundo, con cifras que alcanzan de 62 000 a 77 000 fallecimientos por año. El riesgo de muerte materna debido a THE es de aproximadamente 1 en 1 700 a 1 en 2 100 partos a nivel mundial; aunque hay variaciones según las regiones (de 1 en 3 800 en los países desarrollados a 1 en 39 en el África subsahariana). En Latinoamérica y el Caribe, los THE representan la causa más frecuente de muerte, mientras que es la segunda en los países desarrollados.

Los THE se clasifican en hipertensión gestacional (hipertensión sin proteinuria), preeclampsia (hipertensión con proteinuria) e hipertensión crónica o esencial (hipertensión preexistente con preeclampsia asociada o sin ella). La morbilidad materna se debe principalmente a la preeclampsia y a la eclampsia (convulsiones más preeclampsia). Por cada mujer que fallece, aproximadamente 20 presentan morbilidad grave.

Los autores realizaron una reseña sistemática sobre la incidencia de THE con el objetivo de evaluar la magnitud del problema a nivel global y regional. La importancia de establecer la magnitud y la distribución regional de los THE en todo el mundo obedece a la necesidad de implementar programas y políticas de salud adecuados.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline y Embase entre 2002 y 2010, sin restricciones en cuanto al idioma. Asimismo, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos de interés. Dos de los autores seleccionaron los estudios mediante criterios preespecificados, registraron las características de las bases de datos y evaluaron la calidad metodológica.

Los criterios principales de valoración fueron los THE (preeclampsia, eclampsia, hipertensión gestacional o hipertensión crónica). Los criterios para evaluar la calidad metodológica fueron: la especificación de las definiciones de preeclampsia, eclampsia, hipertensión gestacional o hipertensión crónica, el diseño del ensayo (estudios observacionales de incidencia/prevalencia o aleatorizados y controlados), la población (incidencia de THE nacionales o no nacionales [provincia, ciudad, hospital]) y el tamaño de la muestra.

Para cada investigación, se calcularon las incidencias crudas de THE y la incidencia conjunta para las diferentes regiones mediante la ponderación del tamaño de la muestra de las diferentes investigaciones. La prueba Q de Cochran y el estadístico I^2 fueron utilizados para determinar el grado de heterogeneidad. Se empleó un modelo logístico para estimar la incidencia global y regional de los THE para los países sin datos nacionales mediante variables predictivas preespecificadas.

Resultados

En total, 129 estudios de 44 países cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales se analizaron 74 informes, con 78 conjuntos de datos sobre THE (52 sobre preeclampsia, 42 sobre eclampsia, 20 sobre hipertensión gestacional, 15 sobre hipertensión crónica, 7 sobre hipertensión no especificada), que representan aproximadamente 39 millones de mujeres de 40 países. El análisis se centró en la preeclampsia y la eclampsia, cuadros sobre los que se contó con mayor cantidad de datos.

La calidad global de las investigaciones fue buena. El tamaño de la muestra se consideró adecuado para el 92.3% de los estudios de preeclampsia y para el 95.2% de los referidos a eclampsia.

Se contó con datos nacionales sobre preeclampsia y eclampsia para siete países (Dinamarca, Kuwait, Noruega, Portugal, Países Bajos, Estados Unidos y Reino Unido); mientras que hubo datos regionales o estimaciones hospitalarias de 33 naciones. En los 193 países que no contaban con datos nacionales, se aplicó el modelo logístico.

La incidencia cruda de preeclampsia fue del 2.3% y varió entre el 1.2% y el 4.2% según las distintas regiones. Cuando se aplicó el modelo logístico, se encontró un aumento en la incidencia global de preeclampsia que alcanzó el 4.6% (rango de incerteza del 95%: 2.7 a 8.2), con variaciones regionales que variaron entre el 1% en la región Este del Mediterráneo y el 5.6% en la región africana. El ajuste del modelo fue moderadamente satisfactorio. La incidencia global fue similar a la informada por los cinco estudios que evaluaron diferentes países (4.5%), aunque en estos casos no fue posible diferenciar la incidencia de preeclampsia por país.

La incidencia cruda de eclampsia fue del 1.1% y varió entre el 0.1% y el 2.7% en las diferentes regiones. Sólo dos artículos informaron datos de diversos países, con una incidencia global del 0.5%. La heterogeneidad fue muy alta como para extraer conclusiones acerca de la incidencia regional. Cuando se aplicó el modelo logístico, la incidencia global de eclampsia se estimó en un 1.4% de todos los partos (rango de incerteza del 95%: 1 a 2). Las cifras inferiores se encontraron en Europa y las regiones del Pacífico occidental (0.1%) y las más altas en la región africana (2.9%). El ajuste del modelo también fue moderadamente satisfactorio.

Discusión y conclusión

Según los autores, el suyo es el primer análisis sistemático que brindó estimaciones de la distribución global de la incidencia de preeclampsia y eclampsia. Las incidencias estimadas en el modelo logístico para preeclampsia y eclampsia fueron del 4.6% y del 1.4% de todos los partos, con una amplia variación entre las diferentes regiones. Sólo se contó con datos sobre la incidencia de preeclampsia y eclampsia entre 2002 y 2010 en 40 países, de los cuales sólo siete contaban con información nacional. La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión se realizaron en Norteamérica y algunos países europeos. El 94.6% de las mujeres incluidas eran estadounidenses. Este sesgo en la representación regional hace difícil estimar exactamente la incidencia de preeclampsia y eclampsia para diferentes regiones. Por ello, y para superar estas limitaciones, se utilizó un modelo logístico para calcular la distribución de la incidencia de preeclampsia y eclampsia en los países en los que no se contó con datos nacionales. Por otro lado, las incidencias regionales que se basaron en los datos informados pueden no ser representativas de toda la región o no reflejar las proporciones globales, debido al bajo poder estadístico.

Hubo gran heterogeneidad entre los ensayos entre las regiones y dentro de ellas. Esta investigación destaca la falta de datos de calidad sobre la incidencia de preeclampsia y eclampsia. Es preocupante la ausencia de información en muchos países. Las cifras obtenidas permiten brindar una idea aproximada de la magnitud del problema e indican la existencia de algunas variaciones regionales. Sin embargo, para

obtener un cuadro real de la magnitud, la distribución y las consecuencias de la preeclampsia y la eclampsia es necesaria la realización de encuestas globales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138797

7 - Asociaciones Genéticas de la Relaxina: Parto Pretérmino y Ruptura Prematura de las Membranas Fetales

Rocha F, Slavin T, Bryant-Greenwood G y colaboradores

University of Hawaii, Honolulu, EE.UU.

[Genetic Associations of Relaxin: Preterm Birth and Premature Rupture of Fetal Membranes]

American Journal of Obstetrics and Gynecology 209(3), Sep 2013

En una población filipina, el polimorfismo de nucleótido único rs4742076 en la región promotora del gen RLN2 se asoció con mayor expresión de relaxina en la decidua y mayor riesgo de ruptura prematura de membranas, en tanto que el polimorfismo del nucleótido único rs3758239 se asoció con la ruptura prematura de membranas y con parto pretérmino espontáneo.

La etnia influye decisivamente en el riesgo de parto pretérmino (PPT), la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal en los EE.UU. En este contexto, sin embargo, el componente genético materno es más importante que el componente genético fetal. La población de Hawai es una de las más heterogéneas en términos raciales, y la subpoblación filipina, aunque con el mismo acceso a la atención médica que el resto de los grupos, presenta un riesgo considerablemente más alto de PPT (11.7%, respecto de las mujeres de raza blanca y de otras poblaciones asiáticas, según señala una investigación).

Hasta el momento del presente estudio se han identificado 3 genes que codifican la relaxina (*RLN1*, *RLN2* y *RLN3*); los dos primeros se expresan en la decidua y en la placenta. La relaxina también se sintetiza en el cuerpo lúteo; durante la gestación, ingresa a la circulación sistémica (sRLN), a diferencia de la relaxina de la decidua materna (dRLN). Se ha observado que las pacientes con PPT espontáneo (PPTe) tienen niveles más bajos de RLN a principios del embarazo, pero más altos al final de la gestación. La mayor expresión de RLN intrauterina también se produce en los embarazos complicados con ruptura prematura de membranas (RPM), sin infección. Diversos estudios demostraron que la RLN se asocia con mayor expresión de ciertos genes y proteínas y con mayor actividad de algunas metaloproteinasas de la matriz involucradas en la RPM.

Un trabajo reciente, realizado en una población homogénea de Dinamarca, mostró que las mujeres con expresión homocigota de polimorfismos específicos de nucleótidos únicos (SNP [single nucleotide polymorphisms]) en la región promotora del gen *RLN2*,

en el cromosoma 9, tienen mayor predisposición genética a presentar PPTe; sin embargo, en el estudio no se diferenciaron las mujeres con PPTe y aquellas con RPM, un hecho importante, ya que en cada una de estas situaciones participarían distintos mecanismos.

El objetivo del presente estudio fue comparar las características genéticas en una cohorte étnicamente diversa, con alta incidencia de PPTe y determinar si los polimorfismos genéticos en el gen *RLN2* se asocian con las diferentes causas de PPTe.

Pacientes y métodos

A partir del registro del *University of Hawaii Biospecimen Repository*, con 8 000 muestras obtenidas entre 2005 y 2011, se seleccionaron 20 mujeres con PPTe, 20 con RPM y 20 controles; todas ellas habían dado a luz entre las semanas 34 y 36 + 6 días de la gestación. Se evaluaron 12 SNP localizados en la región promotora del gen *RLN2* mediante reacción en cadena de la polimerasa. También, se determinó la cantidad de proteína RLN en las células de la decidua materna (n = 60); en un subgrupo de 21 pacientes se valoró la concentración de sRLN.

Las asociaciones se valoraron con pruebas de Fisher y modelos de regresión, con ajuste según el sexo del recién nacido. El desequilibrio de ligamiento se calculó con la R^2 . Tres SNP (rs13293410, rs3758239 y rs7029400) presentaron $R^2 > 0.9$ (un marcador de redundancia), de modo tal que en los análisis de asociaciones sólo se consideró el SNP rs3758239, en combinación con los SNP rs4742076 y rs10116567. Se aplicó inmunocitoquímica para la determinación de la dRLN, en tanto que los niveles de sRLN se midieron en 21 pacientes mediante ensayo inmunoabsorbente.

Resultados

El SNP rs4742076 se asoció sólo con la RPM, en tanto que el SNP rs3758239 se relacionó con la RPM y el PPTe. El rs10115467 no se asoció con la evolución obstétrica.

El genotipo TT del SNP rs4742076 se asoció con la RPM ($p < 0.001$), con un *odds ratio* (OR) de 11 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2 a 60.5), en comparación con las mujeres del grupo control y con las pacientes con PPTe. El genotipo AA del SNP rs3758239 se relacionó considerablemente ($p < 0.001$) con la RPM (OR: 12.5; IC 95%: 2.7 a 50). También se asoció en forma significativa con el PPTe ($p < 0.01$; OR: 7.1; IC 95%: 1.7 a 25), respecto de los controles con parto en término.

Se comprobó expresión citoplasmática de RLN en las células de la decidua en los casos de RPM, en comparación con las muestras obtenidas de las mujeres con PPTe y de las pacientes con parto de término.



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

La determinación de sRLN fue posible en 5 pacientes con RPM, en 7 muestras de mujeres con PPTe y en 7 controles; los niveles séricos de RLN tendieron a ser más altos en los dos primeros casos, respecto de los controles; sin embargo, las diferencias no fueron significativas.

La expresión de dRLN fue muy importante en las muestras de pacientes con RPM, en asociación con la presencia del genotipo TT del SNP rs4742076 y con el genotipo AA del SNP rs3758239.

Discusión y conclusión

Los hallazgos del presente estudio de una población filipina con alto riesgo de PPTe demostraron diferencias sustanciales en la frecuencia de SNP específicos en la región promotora del gen *RLN2*, tanto en la RPM como en el PPTe. Además, los autores identificaron 2 genotipos asociados en forma significativa con mayor expresión de dRLN, RPM y PPTe. La cohorte para la investigación fue pequeña, debido a que se consideraron criterios muy estrictos de inclusión y exclusión, por ejemplo, sólo se incluyeron los PPT tardíos.

Sólo unos pocos estudios evaluaron las vinculaciones entre la RLN y el PPTe, a pesar de que los niveles alterados de RLN en suero se asociaron con PPTe en al menos 2 investigaciones. Es sabido que la RLN que se sintetiza en los ovarios pasa a la circulación sistémica, en tanto que la RLN de la decidua y la placenta actúa únicamente en forma local.

En este trabajo se encontró una fuerte asociación entre el SNP rs4742076 y la RPM; más aún, las pacientes con el genotipo TT de este SNP tuvieron mayor riesgo de RPM. En cambio, este SNP no se relacionó con el PPTe. La dRLN estuvo aumentada en las mismas pacientes con RPM, en comparación con las mujeres con PPTe y los controles. Las mujeres con expresión homocigota del alelo T tuvieron niveles sustancialmente más altos de dRLN, de modo tal que el fenotipo de las células de la decidua parece relacionarse con el genotipo. Por su parte, las mujeres con RPM y PPTe tuvieron niveles más altos de RLN en la circulación, en comparación con los controles; las diferencias, sin embargo, no fueron significativas en ningún caso.

Los polimorfismos del SNP rs3758239 se asociaron con la RPM y con el PPTe en las mujeres filipinas; en un estudio previo de Dinamarca, en cambio, no se encontraron asociaciones entre el SNP y la evolución obstétrica. Sin embargo, se requieren estudios a mayor escala para conocer con precisión las diferencias genéticas señaladas.

La vinculación entre el genotipo AA del SNP rs3758239, el PPTe y la RPM parece obedecer a la activación de las citoquinas proinflamatorias. Las metaloproteinasas de la matriz y las vías de la apoptosis

también participarían en la RPM. Los resultados en conjunto sugieren que en la RPM y en el PPTe participan distintos SNP. De hecho, la acción local de la RLN sobre la matriz extracelular de las membranas fetales, en asociación con el incremento de la dRLN, parece ser más importante en la etiopatogenia de la RPM, respecto del PPTe.

En conclusión, los resultados de los estudios genéticos y la expresión fenotípica de la RLN en las células de la decidua indicaron que el genotipo TT del SNP rs4742076 en la región promotora del gen *RLN2* se asocia con mayor riesgo de RPM. Las mujeres que expresan el genotipo AA del SNP rs3758239 tienen mayor riesgo de RPM y de PPTe. Los autores concluyen que la detección de estos polimorfismos, por lo tanto, podría ser de gran ayuda para identificar a las pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones obstétricas.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/138823

8 - Características Demográficas, Tendencias y Morbilidades Clínicas de la Eclampsia: Un Estudio Basado en la Población

Fong A, Chau C, Pan D, Ogunyemi D

University of California, Irvine, EE.UU.

[Clinical Morbidities, Trends, and Demographics of Eclampsia: A Population-Based Study]

American Journal of Obstetrics and Gynecology 209(3), Sep 2013

Se observó una disminución en la incidencia de eclampsia con el tiempo. Diversos factores de riesgo preparto y algunas morbilidades parecen estar aumentados en este trastorno.

El espectro de enfermedad hipertensiva en el embarazo, que comprende la preeclampsia-eclampsia, es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Representa entre el 10% y 15% de las muertes maternas. La eclampsia, que se define como la aparición de convulsiones u otro trastorno neurológico en una mujer con preeclampsia, aumenta además la morbilidad debido a los riesgos de daño hipóxico isquémico cerebral y hemorragia intracraneal por la actividad convulsiva. De los casos de eclampsia, entre un 2% y 20% se complican con pérdida fetal y entre el 1% y 20%, con mortalidad materna. El riesgo de morbilidad y mortalidad es superior en los países en vías de desarrollo. El riesgo de convulsiones es de aproximadamente el 2% en las mujeres con eclampsia grave no tratada, mientras que se acerca al 0.5% en aquellas con preeclampsia leve. La eclampsia puede producirse en el período prenatal, en el parto o en el posparto. Se estima que la incidencia de

eclampsia es de 2 a 8 casos por 10 000 en los países desarrollados y de hasta 16 a 69 casos por 10 000 en los países en vías de desarrollo. Diversos estudios recientes realizados en Canadá e Irlanda demostraron una disminución en la incidencia de eclampsia con el tiempo.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la incidencia de eclampsia y su tendencia en el tiempo en una gran cohorte californiana. Además, se identificaron los factores de riesgo prenatales y los desenlaces clínicos adversos asociados con esta enfermedad.

Materiales y métodos

El diseño del estudio fue de tipo retrospectivo. Se utilizó la información de alta hospitalaria de la base de datos provista por la *California Office of Statewide Health Planning and Development (OSHPD)*, de los pacientes tratados en hospitales generales de agudos de California, entre 2001 y 2007, que contiene información con respecto a las características demográficas, el hospital tratante, el diagnóstico, los procedimientos llevados a cabo y la duración de la internación.

De los 3 556 567 partos, cuyos datos se obtuvieron de la base de datos de alta californiana, se identificaron los casos de eclampsia mediante la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9). Por medio de la CIE-9 también se identificaron otras situaciones o enfermedades maternas, como la diabetes gestacional y el parto por cesárea, y perinatales, como las complicaciones del embarazo, el parto y el puerperio. El grupo con eclampsia se comparó con las mujeres sin esta enfermedad. Fueron excluidas las pacientes menores de 15 años y mayores de 55 años y aquellas en las que no se contó con los datos sobre la raza.

Se utilizó la prueba de la *t* de Student para las variables continuas y la prueba exacta de Fisher para la comparación entre las variables discretas. La prueba de Cochran-Armitage se empleó para la evaluación de las tendencias en el tiempo. El análisis de regresión logística multivariado con el ajuste de covariables se utilizó para establecer una relación independiente entre la eclampsia y cada resultado antes o después de parto. Además, se realizaron 2 subanálisis, uno sobre el riesgo de eclampsia según la edad y otro sobre los factores antes, durante y después del parto asociados con la mortalidad materna. Los resultados se expresaron como *odds ratios* (OR), con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%: 95%).

Resultados

Se registraron 2 534 casos de eclampsia sobre 3 556 567 de partos, con una incidencia de 7.12 casos por 10 000 partos. Un total de 3 617 mujeres mayores de 55 años o menores de 15 años fue suprimido del análisis, en tanto que 782 079 fueron excluidas por no contar con datos sobre la raza. Del total de 2 770 871 partos, 1 888 fueron casos de eclampsia

y 2 768 983 mujeres constituyeron el grupo sin eclampsia.

Durante el período de estudio, entre 2001 y 2007, se registró una disminución significativa en la incidencia de eclampsia con el tiempo ($p < 0.001$). En 2001 se encontró la tasa más alta, con 8 casos por 10 000 partos, mientras que en 2007 se registró la más baja, con 5.6 casos por 10 000 partos. Las tasas más rápidas de descenso se produjeron entre 2005 y 2007, con una disminución de la incidencia de aproximadamente el 25%.

Cuando se compararon los grupos con eclampsia o sin ella se verificaron diferencias en la edad, la raza y el seguro médico. Se observó una tendencia hacia un menor porcentaje de mujeres con edad materna avanzada en el grupo de eclampsia. La duración de la internación para las pacientes con eclampsia fue significativamente más prolongada; en promedio, 2 días más (4.54 ± 3.65 contra 2.50 ± 2.18 días, $p < 0.001$). Se produjo una clara distribución bimodal en el riesgo relacionado con la edad, con picos en los grupos de menor y mayor edad. El riesgo de eclampsia en las mujeres menores de 19 años fue de 15.71 casos por 10 000, en tanto que en aquellas mayores de 45 años de 14.54 casos por 10 000, mientras que el menor riesgo se registró en el grupo entre 30 y 34 años, con 4.80 casos por 10 000.

En cuanto a la raza, las mujeres negras no hispanas tuvieron el doble de probabilidad de presentar eclampsia (OR ajustado: 1.81; IC 95%: 1.51 a 2.17), en tanto que las hispanas tuvieron un cuarto más de probabilidad (OR ajustado: 1.27; IC 95%: 1.14 a 1.42) en comparación con las de raza blanca.

Diversas complicaciones obstétricas y clínicas se asociaron con una mayor tasa de eclampsia, luego del ajuste por la edad, la raza, el tipo de seguro médico y el año del parto. La enfermedad cardíaca preexistente mostró la asociación más alta, con un OR ajustado: de 6.84 (IC 95%: 5.40 a 8.66), seguido por el lupus eritematoso sistémico (OR ajustado: 3.68; IC 95%: 1.53 a 8.86), las infecciones urinarias (OR ajustado: 2.82; IC 95%: 2.23 a 3.55), la enfermedad renal (OR ajustado: 2.44; IC 95%: 1.09 a 5.44), la diabetes pregestacional (OR ajustado: 2.73; IC 95%: 1.98 a 3.76), la obesidad (OR ajustado: 2.32; IC 95%: 1.78 a 3.02), el asma (OR ajustado: 2.23; IC 95%: 1.73 a 2.88) y el embarazo gemelar (OR ajustado: 3.28; IC 95%: 2.70 a 3.99). Las complicaciones antes del parto o después de éste, que se observaron más frecuentemente en el grupo de eclampsia, como consecuencia o causa, luego del ajuste por obesidad, diabetes, enfermedad cardíaca, asma, enfermedad renal, infección urinaria, gestaciones múltiples, raza, edad, tipo de seguro médico y año del parto se enumeran a continuación: la hemorragia/los trastornos cerebrovasculares tuvieron la asociación más alta (OR ajustado: 112.15; IC 95%: 77.47 a 162.35), seguidos por la miocardiopatía antes del parto o después de éste (OR ajustado: 12.88; IC 95%: 6.08 a 27.25), el embolismo de líquido amniótico

(OR ajustado: 11.94; IC 95%: 3.63 a 39.21), el tromboembolismo venoso (OR ajustado: 10.71; IC 95%: 5.14 a 22.32), la ruptura uterina (OR ajustado: 5.53; IC 95%: 2.47 a 12.39), la cesárea (OR ajustado: 4.01; IC 3.64 a 4.41), el sufrimiento fetal (OR ajustado: 3.45; IC 95%: 2.54 a 4.68) y la muerte fetal intrauterina (OR ajustado: 3.04; IC 95%: 2.06 a 4.49).

De los 2 534 casos de eclampsia, se produjeron 16 muertes maternas, con una tasa de mortalidad de 6.31 casos por 1 000. En comparación con la población sin eclampsia, las mujeres con eclampsia tuvieron una probabilidad superior a 16 veces de mortalidad (OR ajustado: 16.69; IC 95%: 8.06 a 34.57). De estas 16 muertes, 2 (22%) se produjeron en mujeres blancas, 5 (56%) en pacientes hispanas y 2 (22%), en negras no hispanas. Las morbilidades antes o después de parto, como el embolismo de líquido amniótico, la hemorragia/los trastornos cerebrovasculares, el tromboembolismo venoso, la enfermedad cardíaca preexistente, el lupus eritematoso y la muerte fetal intrauterina se asociaron significativamente con la mortalidad.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los datos obtenidos en este trabajo, de una gran población de California, demostraron un descenso en la incidencia de eclampsia durante el período de estudio. Según los investigadores, fue la primera vez que el descenso de la incidencia se demostró en una población estadounidense, ya que esta tendencia decreciente se había observado en Canadá e Irlanda. Entre las razones para este descenso se encuentra el mayor acceso a la atención prenatal y el uso de sulfato de magnesio para la profilaxis de las convulsiones. En un estudio controlado, aleatorizado, multicéntrico, considerado emblemático, el sulfato de magnesio disminuyó el riesgo de eclampsia en un 50% cuando se utilizó en pacientes con preeclampsia. Diversos factores previos al parto, como la enfermedad cardíaca, el lupus eritematoso y las gestaciones múltiples se asociaron con mayor riesgo de eclampsia.

Este estudio demostró que el riesgo de tromboembolismo venoso fue 10 veces superior en las mujeres con eclampsia. Por ello, en la actualidad se recomienda la trombopprofilaxis posparto en estas pacientes. La eclampsia también se asoció con otros desenlaces graves como hemorragia/trastornos cerebrovasculares, miocardiopatía antes o después de parto y embolismo del líquido amniótico. Diversas condiciones, como el lupus eritematoso, la enfermedad cardíaca preexistente, la muerte fetal intrauterina, entre otras, se asociaron con la mortalidad materna.

Es necesaria la realización de más investigaciones para confirmar estos hallazgos y el por qué de estas

asociaciones, para encarar las estrategias futuras de prevención y tratamiento.

En conclusión, se observó una disminución en la incidencia de eclampsia con el tiempo. Diversos factores de riesgo preparto y morbilidades parecen estar aumentadas en la eclampsia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138821

9 - Morbilidad Materna Grave Específica para la Edad Gestacional Asociada con la Inducción del Parto

Liu S, Joseph KS, Liston RM y colaboradores

Public Health Agency of Canada, Ottawa, Canadá

[Gestational Age-Specific Severe Maternal Morbidity Associated with Labor Induction]

American Journal of Obstetrics and Gynecology 209(3):1-8, Sep 2013

En las mujeres sin antecedentes de complicaciones gestacionales, la inducción del parto, especialmente en las semanas 38 y 39, se asocia con índices más altos de ciertas complicaciones, por ejemplo de hemorragia posparto. Los riesgos absolutos, sin embargo, son bajos.

En la actualidad, se estima que el 22.5% de los nacimientos que se producen en los Estados Unidos y el 22.3% de los de Canadá tienen lugar luego de la inducción del parto, una estrategia aplicada con frecuencia para evitar complicaciones maternas, fetales y del recién nacido. En general, la inducción del parto se considera un procedimiento seguro; las complicaciones más frecuentes incluyen el trabajo de parto prolongado, la corioamnionitis, la muerte fetal y la ruptura uterina. En cambio, diversos estudios confirmaron que la inducción del parto no se asocia con índices más altos de cesárea.

Las vinculaciones entre la inducción del parto y la evolución adversa de la gestación surgieron, en su mayoría, en estudios de observación en los cuales se comparó la evolución luego del parto espontáneo y del parto inducido, para iguales edades gestacionales. En el presente estudio, los autores analizaron los efectos -específicos por edad gestacional- de la inducción del parto sobre diversos parámetros obstétricos, en mujeres con embarazos sin complicaciones, respecto de aquellas en las que se siguió una conducta expectante y que, por lo tanto, dieron a luz, al menos, luego de una semana más de gestación.

Pacientes y métodos

Los datos se obtuvieron de la *Discharge Abstract Database of the Canadian Institute for Health Information*, desde 2003 hasta 2010. Se tuvieron en cuenta la edad materna, el número de partos, la fecha de la internación, la edad gestacional estimada al momento del parto, la ubicación del centro de

atención, el diagnóstico principal y otros diagnósticos y los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y quirúrgicos, entre otros factores.

El parto se consideró inducido cuando se indicó el tratamiento con oxitocina o prostaglandina, en mujeres sin antecedentes de complicaciones durante la gestación, con embarazo único y con 37 a 42 semanas de embarazo, en todos los casos. Las pacientes no debían tener antecedentes de cesárea, preeclampsia, enfermedad hipertensiva de la gestación, diabetes gestacional, hemorragia, corioamnionitis, oligohidramnios, polihidramnios, desprendimiento prematuro de placenta, anemia o enfermedad cardíaca, entre otros trastornos. El criterio principal de valoración consistió en la morbilidad materna: hemorragia posparto que motivó la indicación de transfusiones, sepsis puerperal, ruptura uterina durante el parto, internación posparto en unidades de cuidados intensivos (UCI), tromboembolismo y *shock* obstétrico. Se comparó la evolución clínica entre las mujeres en quienes el parto se indujo en las semanas 37, 38, 39, 40, 41 y 42 (PI-37, PI-38, PI-39, PI-40, PI-41 e PI-42, respectivamente) y las pacientes en quienes no se indujo el parto en ese momento, sometidas a conducta expectante (por ejemplo, mujeres con PI-37 y pacientes con parto espontáneo con más 37 semanas cumplidas de gestación [38 semanas o más] y así, sucesivamente).

En los modelos de variables múltiples se consideraron la edad materna (menos de 20 años, 20 a 34 años y 35 años o más), el número de partos (0, 1 y 2 o más) y el año, así como el lugar del parto.

Resultados

El estudio se realizó con el 73.1% de los nacimientos hospitalarios que se produjeron entre 2003 y 2010 (1 601 253 de 2 191 391), con excepción de los que se produjeron en Quebec. El índice global de inducción del parto fue de 22.8%. Se registraron algunas diferencias significativas entre las mujeres con parto inducido y sin parto inducido; las más importantes se observaron para la edad, la edad gestacional y el número de partos ($p < 0.0001$ en todos los casos). Los índices de utilización de anestesia epidural fueron más altos en el grupo de mujeres con inducción del parto.

Los índices de los parámetros de morbilidad materna grave difirieron sustancialmente entre las mujeres con inducción del parto y las pacientes con parto espontáneo.

El *rate ratio* (RR) de hemorragia posparto con necesidad de transfusión fue de 1.33 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.25 a 1.42) entre las mujeres con parto inducido, respecto de las enfermas con parto espontáneo. Asimismo, los RR de sepsis posparto y de tromboembolismo venoso fueron de 1.41 y 1.55, respectivamente, en el primer grupo. En cambio, no se registraron diferencias entre los grupos en los RR de ruptura uterina durante el parto, de internación en UCI y de *shock* obstétrico.

Se observaron diferencias entre los grupos, al considerar la edad gestacional en semanas. Por

ejemplo, los índices de hemorragia posparto que requirió transfusiones fueron más altos en los PI-38, PI-39 y PI-40, pero no en los PI-37, PI-41 y PI-42. Los RR ajustados para los efectos del parto inducido sobre este parámetro evolutivo disminuyeron en la medida en que la edad gestacional aumentó ($p < 0.01$). Los índices de sepsis posparto también fueron más altos en los PI-38 y PI-39, no así en los partos inducidos en otros momentos de la gestación. Nuevamente, los RR se redujeron en la medida en que la edad gestacional se incrementó ($p < 0.01$). Por ejemplo, los RR ajustados para la hemorragia importante posparto fueron de 1.28, 1.21 y 1.12 en los PI-38, PI-39 y PI-40, respectivamente.

La inducción del parto no se asoció con mayor riesgo de ruptura uterina durante el parto ni con la internación en UCI, en ningún momento de la gestación. Los índices de tromboembolismo venoso posparto fueron más altos en las pacientes con PI-37 ($p = 0.05$) y PI-38 ($p = 0.0006$), en comparación con las pacientes con conducta expectante. La inducción del parto, entre las semanas 39 y 42 de la gestación, no se asoció con mayor riesgo de *shock* obstétrico.

La inducción del parto en 1 270 mujeres (número necesario para dañar [NND]) se asoció con un caso más de hemorragia posparto que motivó transfusiones; el número necesario para ocasionar un caso de sepsis posparto en los PI-38 y PI-39 y un caso de tromboembolismo venoso en los PI-38 fueron superiores a 5 000 y el límite inferior del intervalo de confianza del 95% fue superior a 1 400.

Discusión

El presente trabajo en una amplia muestra de embarazadas sin complicaciones durante la gestación indica que la inducción del parto, especialmente entre las semanas 37 y 40, se asocia con un aumento del riesgo de ciertas variables evolutivas. Por ejemplo, el riesgo de hemorragia posparto aumentó considerablemente en las mujeres en quienes el parto se indujo en las semanas 37, 38, 39 y 40 de la gestación; el riesgo de sepsis puerperal se incrementó en las pacientes sometidas a inducción del parto en las semanas 38 y 39, en tanto que la probabilidad de tromboembolismo venoso aumentó en las enfermas con inducción del parto en la semana 38 de la gestación. Sin embargo, la magnitud de las consecuencias fue mínima y los NND fueron amplios (de 1 270 en el caso de hemorragia posparto y mayores de 5 000 para las restantes variables evolutivas).

Los autores recuerdan que la inducción del parto está indicada cuando los beneficios para la madre y el feto son superiores al riesgo asociado con la conducta expectante. En casos especiales, la inducción del parto puede ser decisiva para preservar la vida del feto o de la madre y para reducir la morbilidad neonatal y materna.

En general, las consecuencias adversas de la inducción del parto fueron más importantes en las

semanas 38 y 39. Por ejemplo, los RR ajustados de hemorragia posparto grave fueron de 1.28 en los PI-38, 1.21 en los PI-39, 1.12 en los PI-40 y de 1.04 y 0.68 en los partos inducidos en las semanas 41 y 42, respectivamente. Las pruebas de heterogeneidad para los *odds ratio* fueron significativas; en general, los resultados sugieren que las consecuencias de la inducción del parto son más desfavorables cuando no se han producido los cambios fisiológicos necesarios en el cuello uterino, el útero y otros tejidos maternos.

La principal limitación de la investigación se vinculó con la imposibilidad de realizar el ajuste completo según las diversas variables que pueden motivar la inducción del parto; en este contexto, es posible que algunos de los efectos encontrados obedecieran, en realidad, a condiciones maternas preexistentes, no registradas en la base de datos. De hecho, para el estudio no se dispuso de información acerca de las indicaciones de la inducción del parto.

Conclusión

Los hallazgos del presente estudio confirmaron que la inducción del parto se asocia con índices más altos de ciertas evoluciones obstétricas, en las mujeres sin antecedentes de complicaciones durante la gestación. Los índices de eventos adversos fueron más altos en los partos inducidos en las semanas 38 y 39 de la gestación; sin embargo, los autores destacan que las diferencias fueron mínimas y que los números necesarios para dañar fueron amplios. Incluso así, los beneficios y eventuales riesgos asociados con la inducción del parto deben ser evaluados en cada caso en particular.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138795



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

10 - Precisión de la Evaluación Intraoperatoria del Ganglio Centinela en Pacientes con Cáncer de Cuello Uterino

Martínez A, Mery E, Querleu D y colaboradores

Gynecologic Oncology 130(3):525-529, Sep 2013

La evaluación de los ganglios linfáticos constituye un factor pronóstico en pacientes con cáncer de cuello uterino (CCU). La linfadenectomía pelviana con resección de ganglios paraaórticos o sin ella se considera la técnica de elección para efectuar su evaluación. En mujeres con CCU en estadio IA2 o IB1, la proporción de casos de metástasis ganglionares pelvianas se estima en 4.8% y 17%, en orden respectivo. La identificación de un ganglio centinela (GC) representa una modalidad aplicada en pacientes con tumores sólidos; en un estudio relevante (n = 145), se demostró que un GC negativo se correlacionó con la ausencia de adenopatías pelvianas en mujeres con estadios tempranos de CCU cuando la evaluación fue bilateral. En cambio, en otro protocolo multicéntrico (n = 590), la sensibilidad global de la técnica fue del 77.4%.

Si bien las técnicas de ultraestadificación con cortes seriados e inmunohistoquímica podrían mejorar estos resultados mediante la detección de lesiones de menor volumen, estos recursos no se aplican en forma práctica en todos los ganglios obtenidos en una resección completa.

En el presente estudio retrospectivo, se evaluaron los datos de 94 mujeres con CCU en estadio IA o IB1 que fueron sometidas a terapia quirúrgica en un único centro. En todas las participantes se había efectuado una gammagrafía linfática en el día previo a la cirugía y, a partir de su aparición, se dispuso de tomografías computarizadas por emisión de fotón único.

Se administró en forma intraoperatoria una dosis de colorante azul en el estroma cervical durante la anestesia, de un modo similar al del radiotrazador. Se cuantificó la radiactividad mediante un contador gamma adosado al laparoscopio; se removieron todas las adenopatías con captación focal al menos 10 veces superior a la radiación de fondo o con tinción positiva con el colorante, para su evaluación como potenciales GC. Se procedió a la evaluación inmediata por congelación y en forma diferida con tinciones con hematoxilina y eosina, con secciones de 5 µm de espesor. Se completó el análisis mediante pruebas de inmunohistoquímica con anticuerpos anti-citoqueratina. Se definió como micrometástasis la presencia de focos de células epiteliales malignas de entre 0.2 y 2 mm, mientras que se reconocieron como submicrometástasis las lesiones de menor tamaño. A la espera de los resultados de la congelación, se completó en las pacientes la linfadenectomía pelviana. En mujeres con CCU menor de 2 cm y resultados negativos de la biopsia por congelación, se efectuó

histerectomía radical o traquelectomía vaginal; en presencia de un tumor de entre 2 y 4 cm, se indicó braquiterapia preoperatoria de acuerdo con las normativas locales. La presencia de metástasis en los resultados de la congelación motivó la realización de linfadenectomía paraaórtica con interrupción de la exéresis del tumor primario e indicación de posterior terapia radiante y quimioterapia.

De acuerdo con los autores, fue posible identificar al menos un GC en las 94 participantes, con una tasa de detección bilateral del 80.8%. Las tasas de sensibilidad y el valor predictivo negativo de la evaluación por congelación de la presencia de macrometástasis ganglionares fueron del 100%. Para el caso de las micrometástasis, el índice de sensibilidad fue del 88.9%, con un valor predictivo negativo del 98.8%. La sensibilidad final de las biopsias de GC fue del 100% para todas las variantes de metástasis ganglionares, incluidas las lesiones inferiores a 0.2 mm.

La evaluación del GC representa una alternativa para reducir la morbilidad asociada con la linfadenectomía completa y sus repercusiones a largo plazo. Asimismo, el análisis intraoperatorio de los ganglios linfáticos permite un adecuado enfoque durante el procedimiento, ya que el compromiso ganglionar podría inducir la interrupción de la cirugía y la indicación de quimioterapia y radioterapia. Se agrega que una biopsia por congelación negativa del GC impide la realización innecesaria de una linfadenectomía completa. Sobre la base de los resultados obtenidos en este modelo, se verifica que la evaluación bilateral del GC es un recurso preciso para estimar el compromiso de los ganglios linfáticos regionales en mujeres con CCU, por lo cual podría evitarse la linfadenectomía total en pacientes con tumores de pequeño tamaño. Se advierte que los resultados podrían no ser extrapolados a otros equipos de cirujanos o patólogos con menor experiencia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138772

11 - Resultados de la Secuenciación Genética de Nueva Generación en Pacientes con Cáncer de Ovario

Ross J, Ali S, Stephens P y colaboradores

Gynecologic Oncology 130(3):554-559, Sep 2013

El adenocarcinoma de ovario (ACDO) es la causa del 90% de las neoplasias malignas de ese órgano. En el 85% de las pacientes, el diagnóstico de esta afección se realiza en estadios avanzados. Aunque la cirugía radical y la quimioterapia se han asociado con un incremento de la supervivencia global, el ACDO aún se considera una causa destacada de morbimortalidad

en todo el mundo. En la actualidad, se recomienda una combinación de derivados del platino y taxanos como terapia de primera elección de esta neoplasia. Sin embargo, la tasa de mortalidad en mujeres con ACDO en estadio III o IV es aún superior al 50%; por consiguiente, es necesario definir nuevos objetivos de terapia sistémica para optimizar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

En el presente análisis se describen los resultados de la aplicación de técnicas de secuenciación de última generación sobre preparados obtenidos en biopsias por congelación de pacientes con ACDO. Se incluyeron 26 muestras de tumores primarios y 22 preparados de tumores recurrentes o de lesiones metastásicas. Se procedió a la secuenciación de 3 320 exones de 182 genes relacionados con esta neoplasia y de 37 intrones de 14 genes habitualmente reordenados en células atípicas. Sobre un total de 1.14 millones de pares de bases, se cuantificó la presencia de sustituciones, inserciones, deleciones, amplificaciones, reordenamientos o fusiones.

Las 48 participantes a partir de las cuales se obtuvieron las muestras tisulares tenían una media de edad de 55.7 años. Las variedades histológicas incluían carcinomas seropapilares (79%), carcinomas endometrioides (10%) y carcinomas de células claras (6%), entre otros. En la mayor parte de los casos, se trataba de tumores de alto grado. Se identificaron 141 alteraciones genómicas, con un promedio de 2.9 hallazgos por muestra; el 69% de las pacientes eran portadoras de al menos una anomalía genética activable, entre las que sobresalían los genes *TP53*, *MYC*, *BRCA1/2*, *KRAS* y *NF1*, con una incidencia respectiva del 79%, 25%, 23%, 16.6% y 14.5%. Se identificó un único caso de mutación puntual en el gen *ERBB2*, mientras que en uno de los tumores de células claras se verificó amplificación del gen *cMET*. La cantidad de alteraciones genómicas y el grado histológico se correlacionaron en forma positiva; por el contrario, no se informó una vinculación significativa entre el estadio tumoral y el recuento de alteraciones genómicas.

En modelos previos, el gran número de alteraciones cromosómicas reconocidas en protocolos de citogenética y en estudios comparativos de hibridación resultan de difícil interpretación, por lo cual se ha sugerido la aplicación de estrategias como la secuenciación de nueva generación. Esta herramienta facilita la caracterización simultánea de diferentes variantes de anomalías en el genoma. Los resultados obtenidos en el presente ensayo confirmaron una elevada prevalencia de mutaciones del gen *TP53* en las mujeres con ACDO, si bien estas alteraciones no se han asociado con mayor sensibilidad de las células neoplásicas a la acción de los citostáticos o

de las terapias dirigidas. En cambio, la prevalencia de mutaciones del gen *NF1* fue mayor que la notificada en ensayos previos; se destaca que los siete tumores con la presencia de esta anomalía eran también positivos para mutaciones del gen *TP53*. Se postula la necesidad de más estudios para definir si esta asociación podría favorecer la elaboración de terapias dirigidas.

Además, otras alteraciones genéticas que podrían resultar el blanco de potenciales tratamientos dirigidos comprenden las mutaciones de la vía PI3K/mTOR y de los genes de la familia del receptor del factor de crecimiento epitelial. En este sentido, las mutaciones de los genes *BRCA1/2* se correlacionan con mayor sensibilidad a los agentes que actúan sobre el ADN, como los derivados del platino; en el presente modelo, las muestras de las pacientes con estas mutaciones se caracterizaban por histología serosa (100%) y alto grado histológico (88%), en concordancia con los datos del *National Genome Atlas*.

Se hace énfasis en que la identificación de vulnerabilidades susceptibles de tratamiento, como las alteraciones genómicas, se consideran de gran relevancia para la elaboración de estrategias terapéuticas en las pacientes con ACDO. De acuerdo con los resultados obtenidos, la secuenciación intensificada de centenares de genes relacionados con el cáncer permitió reconocer una elevada frecuencia de estas anomalías que podrían orientar las decisiones para la terapia.

 Información adicional en www.sicسالud.com/dato/insiic.php/138773

12 - Cambios Hormonales en la Menopausia y Acción de la Orexina-A

Messina G, Viggiano A, Monda M y colaboradores

Obstetrics and Gynecology International, Jun 2013

El cese de la función ovárica y la declinación de los niveles de los estrógenos son los cambios fisiológicos más importantes que tienen lugar en la menopausia. Sin embargo, en este período se producen otras modificaciones; por ejemplo, las mujeres tienden de aumentar de peso y a tener un incremento de la masa grasa, por motivos que todavía no se comprenden por completo. Sin embargo, si el aumento de la masa grasa estuviese relacionado con la disminución de la concentración de estrógenos, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) evitaría o atenuaría este fenómeno. Los estudios que analizaron esta posibilidad, empero, mostraron resultados heterogéneos.

En un estudio de dos meses de duración, realizado con mujeres posmenopáusicas, la TRH no afectó el índice de masa corporal (IMC) ni la masa libre de grasa (MLG); en cambio, en un trabajo, las mujeres que recibieron TRH durante un año presentaron aumento del peso y de la masa grasa, similar a lo observado en las participantes que no usaron TRH. Sin embargo, la

modificación de la distribución corporal de la grasa hacia un patrón androide sólo se observó en aquellas que no utilizaron TRH.

En otra investigación de tres años con mujeres tratadas con TRH se comprobó una disminución del peso corporal, respecto de las que no recibieron TRH. Por el contrario, otros grupos sugirieron que los estrógenos podrían asociarse con un incremento de la grasa corporal, posiblemente al reducir la oxidación de las grasas. Por lo tanto, los efectos concretos de la TRH sobre la composición corporal todavía no se conocen con precisión.

Los autores recuerdan que las hormonas ováricas pueden afectar la composición corporal por diversos mecanismos; el estradiol inhibe la acción de la lipoproteína lipasa del tejido adiposo, responsable de la hidrólisis de los triglicéridos circulantes y la captación de los ácidos grasos por las células adiposas. En los modelos murinos, los estrógenos disminuyen la ingesta voluntaria de alimentos.

La reducción del gasto energético en reposo (GER) también podría ser responsable del aumento del peso que se registra en las mujeres posmenopáusicas. En un estudio, estas participantes presentaron una reducción del gasto energético en reposo de alrededor de 420 kcal/día, en comparación con las mujeres premenopáusicas.

El GER representa entre el 60% y el 75% del total del gasto energético; la MLG, el estado hormonal y la actividad del sistema nervioso simpático son algunos de los factores que contribuyen a la variabilidad del GER de un individuo a otro. Aunque la reducción del GER que tiene lugar en las mujeres posmenopáusicas también se vincula con la edad, durante el período perimenopáusico la disminución es más importante que la esperable exclusivamente por la edad.

Durante la transición menopáusica, la reducción del GER se asocia con aumentos importantes de la masa grasa e, indirectamente, con una mayor prevalencia de los trastornos asociados con la obesidad y los factores que aumentan el riesgo cardiovascular y de diabetes tipo 2. La declinación de los estrógenos, *per se*, contribuiría a aumentar el riesgo cardiovascular. De hecho, en un estudio, la incidencia de hipertensión arterial (HTA) fue significativamente más alta entre las mujeres posmenopáusicas hipoestrogénicas, en comparación con aquellas tratadas con TRH, luego de considerar la edad, la etnia y el peso. Otros dos estudios confirmaron las reducciones de la presión arterial diastólica, en asociación con la TRH.

En una investigación, las mujeres que no recibían TRH tuvieron niveles séricos más altos de colesterol y triglicéridos, en comparación con las que se hallaban en edad reproductiva y las tratadas con TRH.

En las mujeres posmenopáusicas que no reciben TRH se produce un aumento de la concentración plasmática de la orexina-A. En ciertos estudios, los niveles de la orexina-A se vincularon directamente con los factores de riesgo cardiovascular, tales como la glucemia, el

perfil de lípidos, la presión arterial y el índice de masa corporal. La información en conjunto sugiere que la orexina-A ejercería efectos importantes sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y sobre las neuronas hipotalámicas que sintetizan gonadotropinas.

Los estudios experimentales sugieren una regulación mutua entre la secreción de orexina y de hormonas sexuales. En ratas castradas, la administración intracerebroventricular (ICV) de orexina-A estimula o inhibe la secreción de LH, según la exposición o ausencia de exposición previa a estradiol y a progesterona. Los efectos duales podrían obedecer a la regulación de los receptores para la orexina en áreas cerebrales específicas, por ejemplo, el hipotálamo y la adenohipófisis.

La orexina A (hipocretina 1) y la orexina B (hipocretina 2) son neuropéptidos hipotalámicos que participan en el comportamiento alimentario, en el ritmo de sueño y vigilia y en la homeostasis neuroendocrina. Las orexinas inducen la ingesta y la vigilia a nivel central; ambas ejercerían, también, efectos periféricos a juzgar por la presencia de niveles altos de orexinas en el plasma y por la expresión de receptores para la orexina en diversos tejidos, por ejemplo el tracto gastrointestinal, el páncreas endocrino, las glándulas suprarrenales y el tejido adiposo. Sin embargo, un grupo demostró que los niveles plasmáticos de las orexinas son muy inferiores a los que se detectan en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

En diversos estudios con animales, la inyección ICV de orexina-A se asoció con un aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y del índice metabólico; por lo tanto, el neuropéptido tendría efectos importantes sobre la función vegetativa. El cerebro de las ratas expresa dos receptores para la orexina, OXR1 y OXR2; el primero se localiza en el hipotálamo ventromedial y en el núcleo dorsomedial del hipotálamo, en tanto que el OXR2 se expresa fundamentalmente en el núcleo paraventricular, el hipotálamo ventromedial, el núcleo arcuato y el núcleo mamilar. Distintos estudios mostraron mayor expresión de ambos receptores, en relación con el ayuno, en diversas regiones neurológicas. Los cambios en regiones cerebrales específicas, vinculados con el tiempo, sugieren que ambos receptores participarían en diferentes circuitos neuronales, en condiciones de ayuno.

En otro estudio se demostró la intervención de las orexinas en la regulación del sueño; en los ratones, los perros y los seres humanos, la deficiencia de orexina se asocia con narcolepsia. La orexina A también participa en el control de la temperatura corporal; el aumento simultáneo de la frecuencia cardíaca y de la temperatura después de la inyección ICV de orexina-A indica que la hormona induce la activación simpática generalizada.

El hipotálamo ventromedial regula las respuestas térmicas mediante la modulación del sistema nervioso autónomo; los estímulos eléctricos y químicos sobre esta estructura se asocian con aumento de la temperatura

del tejido adiposo pardo intercapsular, el principal regulador de la termogénesis sin escalofríos. Las lesiones que comprometen esta región hipotalámica reducen la activación simpática y los cambios en la temperatura, en respuesta a distintos estímulos. La hipertermia inducida por la inyección ICV de prostaglandina E1 disminuye en las lesiones del hipotálamo ventromedial ocasionadas por el ibotenato. La región ventromedial del hipotálamo también participa en las reacciones hipertérmicas a varios estímulos.

La orexina-A aumenta la actividad simpática basal y la liberación de catecolaminas, modula el sistema vasopresor e induce la expresión de los receptores renales y suprarrenales para la orexina.

Las orexinas afectan desfavorablemente el perfil de lípidos y la homeostasis de la glucosa e inducen la liberación de insulina por las células pancreáticas. Los pacientes con narcolepsia (y por lo tanto, con trastornos en la síntesis de orexinas) tienen incremento del índice de masa corporal y un mayor riesgo de diabetes tipo 2. Posiblemente, añaden los autores, los efectos de la orexina-A sobre el sistema nervioso simpático, la adaptación de la presión arterial y el estado metabólico contribuyan al incremento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, en las mujeres posmenopáusicas. Los efectos cardioprotectores de los estrógenos podrían obedecer, al menos en parte, a la inhibición de la acción de las orexinas. La mejor comprensión de los efectos de la orexina-A permitiría conocer las interacciones entre el hipoestrogenismo posmenopáusico y el síndrome menopáusico, caracterizado por los cambios en el peso y en el apetito, el aumento del riesgo cardiovascular, los síntomas vasomotores y los trastornos del sueño.

Recientemente, en un estudio se analizaron los efectos del antagonista de los receptores de la orexina, suvorexant, para el tratamiento del insomnio primario; el fármaco se asoció con mejora significativa, dependiente de la dosis, de la deficiencia del sueño. Es así que los hallazgos más recientes abren nuevas perspectivas para el tratamiento del insomnio. Las orexinas podrían representar el eslabón perdido entre el hipoestrogenismo posmenopáusico y otras manifestaciones del síndrome menopáusico, por ejemplo, las anormalidades reproductivas y los trastornos del gasto energético en reposo.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138780



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

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Obstetricia y Ginecología 24 (2014) 33-34

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son los tipos de papilomavirus humano (HPV) que más frecuentemente se asocian con cáncer cervical invasivo?	A) HPV-31. B) HPV-16. C) HPV-18. D) B y C son correctas.
2	¿Cuáles fueron factores pronósticos independientes de la supervivencia en el cáncer de endometrio en estadio IVb?	A) El buen estado general. B) La histología endometriode. C) La hysterectomía. D) Todos ellos.
3	¿En qué estadio inicial del cáncer de ovario está indicada la observación, sin quimioterapia sistémica, luego de la cirugía?	A) Estadios IA/IB grado 2. B) Estadios IA/IB grado 1 y con histología distinta de carcinoma de células claras. C) Estadios IA y IB, grado 3. D) Cualquier grado en los estadios IC y IIA.
4	¿Cuál es la base del tratamiento del cáncer de ovario avanzado?	A) La citorreducción quirúrgica. B) La quimioterapia adyuvante. C) La radioterapia. D) A y B son correctas.
5	¿Cuál de los siguientes agentes podría ser útil para el tratamiento de la endometriosis?	A) El bevacizumab. B) La romidepsina. C) El parecoxib. D) Todos ellos.
6	¿Cuáles son las causas principales de morbilidad materna?	A) La preeclampsia. B) La eclampsia. C) La diabetes gestacional. D) 1 y 2 son correctas.
7	¿Cuál es el genotipo <i>RLN2</i> que se asocia con mayor riesgo de ruptura prematura de membranas?	A) El genotipo TT del polimorfismo rs4742076. B) El genotipo AA del polimorfismo rs4742076. C) El genotipo TT del polimorfismo rs3758239. D) El genotipo AG del polimorfismo rs3758239.
8	¿Qué factores preparto se asociaron con un riesgo aumentado de eclampsia?	A) La enfermedad cardíaca. B) El lupus eritematoso. C) Las gestaciones múltiples. D) Todos ellos.
9	¿Cuál de las siguientes complicaciones es más frecuente en las mujeres en quienes se induce el parto en las semanas 38 y 39 de la gestación?	A) La ruptura uterina. B) El <i>shock</i> obstétrico. C) La hemorragia posparto con necesidad de transfusión. D) Todas ellas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	B y C son correctas.	Los tipos HPV-16 y HPV-18 son los más prevalentes y responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer cervical invasivo en todo el mundo, seguidos por HPV-45.	D
2	Todos ellos.	Los factores pronósticos independientes de la supervivencia fueron el buen estado general, la histología endometriode, la ausencia de enfermedad en estadio IVb intraabdominal clínico, la histerectomía y la quimioterapia.	D
3	Estadios IA/IB grado 1 y con histología distinta de carcinoma de células claras.	Sólo en las pacientes de bajo riesgo (estadios IA/IB grado 1 y con histología distinta de carcinoma de células claras), con estadificación quirúrgica adecuada, se plantea la observación, ya que la supervivencia a largo plazo es superior al 90%.	B
4	A y B son correctas.	La base del tratamiento del cáncer de ovario avanzado es la citorreducción quirúrgica y la quimioterapia adyuvante basada en platino y taxanos, que se utiliza desde mediados de la década de 1990.	D
5	Todos ellos.	Todos estos agentes se asocian con propiedades antiangiogénicas, de modo tal que podrían tener cierta utilidad en el tratamiento de la endometriosis.	D
6	1 y 2 son correctas.	La morbilidad materna se debe principalmente a la preeclampsia y a la eclampsia.	D
7	El genotipo TT del polimorfismo rs4742076.	En mujeres filipinas se ha demostrado una asociación entre el genotipo TT del polimorfismo de nucleótido único rs4742076 y el riesgo de ruptura prematura de membranas.	A
8	Todos ellos.	Diversos factores preparto como la enfermedad cardíaca, el lupus eritematoso y las gestaciones múltiples se asociaron con un riesgo aumentado de eclampsia.	D
9	La hemorragia posparto con necesidad de transfusión.	En las pacientes con embarazos no complicados, la inducción del parto, especialmente en las semanas 38 y 39, se asocia con índices más altos de hemorragia que motiva transfusiones.	C