

Obstetricia y Ginecología

Serie

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Volumen 23, Número 4, Septiembre 2012

	Página
Índice, Conexiones Temáticas	3
Dirección, Comité de Expertos, Fuentes científicas	4
Contacto directo	5

Artículos distinguidos

A - Marcadores Séricos Maternos como Predictores de Mala Evolución durante el Segundo Trimestre de Embarazo <i>Georgios Androustopoulos, SIIC</i>	6
---	---

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Hemorragia Secundaria del Puerperio: Desafíos en las Causas y el Enfoque Fundamentados en Información Científica <i>Babarinsa I, Hayman R, Draycott T</i> <i>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology</i> 159(2):255-260, Dic 2011.....	10
2 - Evolución Neonatal de los Embarazos Complicados con Trastornos Hipertensivos entre las Semanas 34 y 37 de la Gestación: Análisis Retrospectivo de 7 Años de un Registro Nacional <i>Langenveld J, Ravelli A, Ganzevoort W y col.</i> <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 205(6):1-7, Dic 2011	11
3 - Pancreatitis Aguda en el Embarazo: Una Revisión <i>Papadakis E, Sarigianni M, Karagiannis V y col.</i> <i>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology</i> 159(2):261-266, Dic 2011	13
4 - Evolución de la Macrosomía Neonatal: Análisis de un Período de Dos Años <i>Gyurkovits Z, Kálló K, Orvos H</i> <i>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology</i> 159(2):289-292, Dic 2011	15
5 - Anomalías Uterinas Congénitas y Evolución Adversa de la Gestación <i>Hua M, Odibo A, Cahill A y col.</i> <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 205(6):558-558, Dic 2011.....	18
6 - Consecuencias de las Metástasis Ocultas sobre la Supervivencia en el Cáncer de Mama con Ganglios Negativos <i>Weaver D, Ashikaga T, Wolmark N</i> <i>New England Journal of Medicine</i> 364(5):412-421, Feb 2011	19
7 - Normogramas de los Niveles de Hormona Antimülleriana Relacionados con la Edad en una Población de Mujeres Infértiles: Un Estudio Multicéntrico <i>Almog B, Shehata F, Tulandi T</i> <i>Fertility and Sterility</i> 95(7):2359-2363, Jun 2011	21

	Página
8 - Comparación de la Eficacia y Seguridad del Régimen de Dosis Tituladas de Misoprostol Oral y el Régimen Oral Convencional para la Maduración Cervical y la Inducción del Parto <i>Thaisomboon A, Russameecharoen K, Changnoi A y col.</i> <i>International Journal of Gynecology & Obstetrics</i> 113(1):13-16, Abr 2011	22

9 - La Eficacia de la Terapia Hormonal para la Osteoporosis en Adolescentes de Sexo Femenino después de un Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas: Un Estudio Longitudinal <i>Kodama M, Komura H, Ida S</i> <i>Fertility and Sterility</i> 95(2):731-735, Feb 2011.....	23
---	----

Novedades seleccionadas

10 - Repercusión Cardiometaabólica de los Cambios Epigenéticos en Niños Concebidos Mediante Fertilización Asistida <i>Batcheller A, Cardozo E, Segars J y col.</i> <i>Fertility and Sterility</i> 96(6):1306-1311, Dic 2011.....	26
---	----

Más Novedades seleccionadas.....	26-31
Autoevaluaciones de lectura	33
Respuestas correctas.....	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
Administración Hospitalaria	6, 12
Anatomía Patológica.....	6, 11, 14
Atención Primaria.....	1, 4, 7, 10, 13, 15
Bioquímica	A, 2, 4, 6, 7, 14
Cardiología.....	2, 4, 5
Cirugía.....	1, 3, 12, 14
Cuidados Intensivos.....	2-4
Diabetología.....	4, 5
Diagnóstico por Imágenes	1, 2, 4, 5
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 2, 4, 6, 7, 10, 11, 14
Educación Médica.....	13
Endocrinología y Metabolismo.....	4, 6, 7, 9, 10
Epidemiología	2-6, 10, 12, 13
Farmacología	3, 8
Genética Humana	4, 5, 10, 11
Infectología.....	13
Medicina Familiar	A, 1, 7, 8, 12, 13, 15
Medicina Interna.....	3, 6, 7, 13, 15
Medicina Reproductiva	A, 4, 5, 7, 10, 14
Nefrología y Medio Interno.....	2
Neurología.....	4
Oncología	6, 13
Osteoporosis y Osteopatías Médicas.....	9
Pediatría	2, 4, 10, 12, 15
Reumatología.....	9
Salud Pública	13, 15

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 Ginecologia
Chinese Medical Journal	Journal of Infectious Diseases	Revista Cubana de Higiene y Epidemiologia
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 Cancerologia
Clinical Nutrition	Journal of Obstetrics and Gynaecology	Revista Ginecologia 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, agosto de 2012. 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	Marcadores Séricos Maternos...	● Dr. G. Androutopoulos. Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Patras Medical School, 15343, Patras, Grecia
1	Hemorragia Secundaria del Puerperio...	● Dr. I. A. Babarinsa. The Women's Centre, Gloucestershire Hospitals NHS Trust, GL1 3NN, Gloucester, Reino Unido
2	Evolución Neonatal de los Embarazos...	● Dr. J. Langenveld. Department of Obstetrics and Gynecology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Países Bajos
3	Pancreatitis Aguda en el Embarazo...	● Dr. E. P. Papadakis. 3 rd Department of Obstetrics and Gynecology, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokraton General Hospital, Tesalónica, Grecia
4	Evolución de la Macrosomía Neonatal...	● Dr. Z. Gyurkovits. University of Szeged, 6725, Szeged, Hungría
5	Anomalías Uterinas Congénitas...	● Dr. M. Hua. Department of Obstetrics and Gynecology, Washington University in St. Louis School of Medicine, St Louis, Missouri, EE.UU.
6	Consecuencias de las Metástasis Ocultas...	● Dr. D. L. Weaver. Department of Pathology, University of Vermont College of Medicine, VT 05405-0068, Burlington, EE.UU.
7	Normogramas de los Niveles de Hormona...	● Dr. B. Almog. Department of Obstetrics and Gynecology, McGill University, H3A 1A1, Montreal, Canadá
8	Comparación de la Eficacia y Seguridad...	● Dr. K. Russameecharoen, Mahidol University, 10700, Bangkok, Tailandia
9	La Eficacia de la Terapia Hormonal...	● Dr. M. Kodama. Department of Obstetrics and Gynecology, Nissay Hospital, 550-0012, Osaka, Japón
10	Repercusión Cardiometaabólica...	● Dr. J. H. Segars. National Institutes of Health, Bldg. 10, CRC, Room 1E-3140, MSC 1109, 10 Center Drive, Bethesda, EE.UU.
11	Investigan una Posible Interacción...	● Dr. C. A. McCarty. Essentia Institute of Rural Health, Duluth, EE.UU.
12	Correlacionan el Pronóstico Neonatal...	● Dr. G. A. Pearson. Department of Obstetrics and Gynaecology, North Devon District Hospital, Barnstaple, Devon, Reino Unido
13	Analizan el Conocimiento...	● Dr. H. Y. S. Ngan. Department of Obstetrics and Gynaecology, 6/F, Professorial Block, Queen Mary Hospital, Pokfulam, 100000, China
14	Identifican un Nuevo Marcador en Orina...	● Dr. N. Tokushige. Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Sydney, Queen Elizabeth II Research Institute for Mothers and Infants, NSW 2006, Sydney, Australia
15	Efectos de un Programa de Ejercicios...	● Dr. R. Ramírez-Vélez. Department of Physiological Sciences, Section Biochemistry, School of Medicine, University of Valle, San Fernando, Colombia

Artículos distinguidos

<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>

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 - Marcadores Séricos Maternos como Predictores de Mala Evolución durante el Segundo Trimestre de Embarazo



Georgios Androutopoulos

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: MD, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Patras, Medical School, Patras, Grecia

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Mid-trimester maternal serum AFP and hCG associated with adverse pregnancy outcomes in the absence of aneuploidy or neural tube defects. Mid-trimester maternal serum AFP levels > 2.5 MoM are thought to reflect a defect in placentation and associated with an increased risk for complications in later pregnancy including: late fetal loss, gestational hypertension, preeclampsia, IUGR, preterm delivery and IUFD. Mid-trimester maternal serum hCG > 2.5 MoM associated with an increased risk for complications in later pregnancy including: late fetal loss, gestational hypertension, preeclampsia, IUGR, preterm delivery and IUFD. Combined mid-trimester elevation in maternal serum AFP and hCG levels suggest a more complex type of placental pathology. They have stronger association with complications in later pregnancy including: late fetal loss, gestational hypertension, preeclampsia, IUGR, preterm delivery and IUFD. Mid-trimester maternal serum AFP and/or hCG levels alone cannot detect all pregnant women with increased risk to develop pregnancy complications. Multiparameter testing of placental function in mid-trimester (maternal serum AFP and hCG screening, uterine artery Doppler and placental morphology) may allow us to identify women with increased risk to develop severe placental insufficiency and pregnancy complications.

Resumen

Los niveles maternos de alfa fetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica humana (hCG) durante el segundo trimestre del embarazo se han asociado con mal pronóstico fetal en ausencia de aneuploidías o defectos del tubo neural. Se presume que la concentración de AFP en el suero materno por encima de 2.5 MoM en el segundo trimestre representa una alteración de la placentación y se asocia con mayor riesgo de complicaciones en la fase final de la gestación (pérdida fetal tardía, hipertensión gestacional, preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino, parto prematuro y sufrimiento fetal). Los niveles maternos de hCG mayores de 2.5 MoM en el segundo trimestre se relacionan con las mismas complicaciones tardías. La elevación combinada de los dos parámetros sugiere una forma más compleja de enfermedad placentaria y se asocian en forma más acentuada con pérdida fetal tardía, hipertensión gestacional, preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino, parto prematuro y sufrimiento fetal. La sola determinación de la AFP, la hCG o ambas no permite detectar a todas las embarazadas con alto riesgo de complicaciones gestacionales. Las pruebas multiparamétricas de la función placentaria en el segundo trimestre (niveles maternos de AFP y hCG, ecografía Doppler de arterias uterinas, morfología placentaria) permite identificar a las mujeres con un incremento del riesgo de insuficiencia placentaria grave y complicaciones del embarazo.

Introducción

La alfa fetoproteína (AFP) y la gonadotropina coriónica humana (hCG) fueron utilizadas originalmente para la detección de los defectos del tubo neural y de la trisomía del par 21. Sin embargo, el aumento de la calidad del método ecográfico y de la pericia de los ecografistas ha reducido notablemente la necesidad del control de la AFP sérica materna (AFP-sm) y de la hCG sérica materna (hCG-sm) durante el segundo trimestre del embarazo.^{1,2}

La AFP-sm y la hCG-sm del segundo trimestre han sido asociadas con mal pronóstico gestacional en ausencia de aneuploidía o de defectos del tubo neural.³ Los embarazos que cursan con elevación de la AFP-sm o de la hCG-sm sin causa aparente durante dicho período tienen un mayor riesgo

de complicaciones (restricción del crecimiento intrauterino [RCIU], preeclampsia o muerte fetal intrauterina [MFIU]) como resultado de la insuficiencia placentaria.⁴

AFP sérica materna

Estructura y función de la AFP

La AFP es una glucoproteína que pertenece a la familia de los genes albuminoides (AFP, albúmina, proteína ligadora de vitamina D, albúmina alfa).⁵⁻⁷

La expresión de la AFP en adultos con frecuencia ha sido asociada con cáncer hepatocelular, tumores de células germinales no germinativos y cáncer gastrointestinal.^{7,8} También puede encontrarse en afecciones no neoplásicas, tales como hepatitis, cirrosis y embarazo.^{5,7,8} Durante la gestación, esta glucoproteína es sintetizada por el feto.^{5,7}

La AFP está involucrada en el crecimiento ontogénico y oncogénico,^{5,7} y puede unirse y transportar diversos ligandos (bilirrubina, ácidos grasos, retinoides, esteroides, metales pesados, tinturas, flavonoides, fitoestrógenos, dioxinas y algunos fármacos).⁵ Además, es capaz de regular el crecimiento de células reproductivas, hematopoyéticas, placentarias, hepáticas, inflamatorias y linfáticas.⁵ Su función durante el embarazo aún es controvertida.⁹

Síntesis de la AFP durante el embarazo

Normalmente, la AFP es producida durante la fase temprana de la gestación, principalmente por el hígado fetal y el saco vitelino.^{10,11} También es producida, aunque en menor medida, por el tracto gastrointestinal fetal.^{10,11} Dado que el saco vitelino involucrena en la semana 9 de gestación, el hígado fetal es la principal fuente de AFP durante el desarrollo.^{10,11} De hecho, la síntesis de AFP por el hígado fetal se incrementa en la semana 20, luego de la cual permanece prácticamente constante hasta la semana 32.¹⁰⁻¹²

La AFP se excreta en la orina fetal y es transportada al plasma materno por intermedio de la placenta o por difusión a través de las membranas fetales.^{5,13} En su pasaje transplacentario participan mecanismos adicionales y de mayor complejidad.⁵ Este pasaje es asimétrico y unidireccional, y cuenta con una rápida tasa de transferencia desde la circulación fetal a la materna.⁵ Asimismo, pequeñas cantidades de AFP son transportadas al plasma materno y pueden ser medidas en él.⁷

A pesar de la disminución de la AFP sérica fetal durante el segundo trimestre de la gestación, la AFP-sm continúa en aumento hasta la semana 32.^{10-12,14} Luego de dicha semana, la AFP-sm comienza a disminuir hasta el momento del parto.^{12,15}

Significado clínico de la AFP-sm en el segundo trimestre

Los niveles elevados de la AFP-sm durante el segundo trimestre han sido fuertemente asociados con anomalías congénitas, disfunción placentaria y mal pronóstico gestacional.^{3,12}

En ausencia de anomalías cromosómicas o estructurales en el feto, se cree que niveles de AFP-sm mayores de 2.5 MoM (múltiplo de la mediana) durante el segundo trimestre estarían reflejando un defecto en la placentación (desprendimiento placentario, placenta previa o adherencia placentaria anómala [placenta ácreta, íncreta o pércrta]).^{3,16,17} Además, estos niveles se asocian con un incremento en el riesgo de complicaciones en la última fase del embarazo, entre las que se incluyen: muerte fetal tardía, hipertensión gestacional, preeclampsia, RCIU, parto prematuro y MFIU.^{3,4,12,18-21}

Los mecanismos que pueden generar un incremento en el nivel de AFP-sm durante el segundo trimestre en presencia de un feto estructuralmente normal incluyen: interrupción de la barrera placentaria maternofetal, daño vascular placentario por desprendimiento temprano, hemorragia maternofetal e isquemia fetoplacentaria.^{3,16,22-24} Estudios de anatomía patológica placentaria sugieren que una elevación en los niveles de la AFP-sm sin causa aparente durante el segundo trimestre podría estar asociada con la villositis o con lesiones vasculares placentarias.²⁵ Probablemente, el factor capaz de generar un resultado gestacional adverso también produce un incremento en el nivel de AFP-sm.³

Por su parte, los niveles de AFP-sm menores de 0.25 MoM durante el segundo trimestre han sido asociados con muerte fetal tardía, parto prematuro, muerte fetal intrauterina y macrosomía.^{3,18,19,26-28}

hCG sérica materna

Estructura y función de la hCG

La hCG es un miembro de la familia de las hormonas glucoproteicas (hCG, hormona luteinizante [LH], hormona folículo estimulante [FSH], hormona estimulante de la tiroides [TSH]).²⁹ Todas ellas son dímeros que están formados por una subunidad alfa común y una subunidad beta específica asociadas en forma no covalente.²⁹⁻³¹ La subunidad beta específica confiere actividad biológica y presenta diverso grado de homología.²⁹

La expresión de la hCG en los adultos se asocia frecuentemente con el embarazo.³¹ Además, también puede encontrarse en determinadas entidades, tales como la enfermedad trofoblástica gestacional o los tumores de células germinales no germinativos.^{31,32} Durante la gestación, esta hormona es sintetizada casi exclusivamente por el sinciotrofoblasto placentario.³¹

La principal función de la hCG durante la fase temprana del embarazo es mantener al cuerpo lúteo.^{3,4} Esta hormona releva a la LH en su función de estimular la producción de progesterona por parte de las células del cuerpo lúteo ovárico, lo cual evita el sangrado menstrual.³⁰ La hCG promueve la producción de progesterona solamente durante las 3 o 4 semanas siguientes a la implantación.³⁰ Durante el embarazo promueve, además, la angiogénesis de los vasos uterinos, la diferenciación del citotrofoblasto, la inmunosupresión y el bloqueo de la fagocitosis de las células invasoras del trofoblasto.^{30,33-36}

Síntesis de la hCG durante el embarazo

En la gestación, la hCG es producida casi exclusivamente por el sinciotrofoblasto de la placenta,³¹ aunque también es sintetizada por el hígado y el riñón fetal.³⁷ La mayor parte de la hCG en circulación se metaboliza por vía hepática, mientras que alrededor del 20% se excreta por vía renal.³⁸

La hCG aparece tempranamente durante el embarazo.³⁹ Su concentración se incrementa gradualmente para alcanzar un máximo entre las 8 y las 10 semanas de gestación, luego de lo cual disminuye progresivamente hasta alcanzar una meseta entre las 18 y las 20 semanas.^{3,4,31}

Significado clínico de la hCG-sm en el segundo trimestre

Los niveles elevados de hCG-sm en el segundo trimestre han sido asociados con anomalías congénitas, disfunción placentaria y mal pronóstico gestacional.³

En ausencia de anomalías cromosómicas o estructurales del feto, una hCG-sm mayor de 2.5 MoM durante el segundo trimestre se asocia con un aumento en el riesgo de complicaciones tardías, entre las que se incluyen: muerte fetal tardía, hipertensión gestacional, preeclampsia, RCIU, parto prematuro y MFIU.^{3,4,18,20,21,40,41} En este período, el riesgo de complicaciones aumenta a medida que los niveles de hCG-sm se vuelven más elevados.^{3,18,41} Los niveles extremadamente altos (≥ 10 MoM) se asocian con un resultado gestacional desfavorable.⁴¹

Los mecanismos que pueden generar un nivel elevado de hCG-sm en el segundo trimestre en presencia de un feto estructuralmente normal incluyen la isquemia placentaria y el remodelado trofoblástico inadecuado.^{40,42-44} En células trofoblásticas cultivadas *in vitro* se ha demostrado que la hipoxia incrementa la producción de hCG.⁴⁵ Los estudios de anatomía patológica placentaria sugieren que la elevación de los niveles de hCG-sm sin causa aparente durante el

segundo trimestre se asocia con villositis, lesiones vasculares placentarias (infarto, cambios isquémicos, trombosis intervillositaria), inserción velamentosa del cordón umbilical y mosaicismo placentario.^{40,42-44,46,47}

Por su parte, la presencia de niveles de hCG-sm menores de 0.5 MoM en el segundo trimestre no se asocia con resultados adversos durante el embarazo.^{3,48}

Elevación simultánea de la AFP-sm y de la hCG-sm durante el segundo trimestre

Si bien la presencia de niveles anormales de AFP-sm o de hCG-sm durante el segundo trimestre se asocia con un incremento en el riesgo de alteraciones congénitas y mal pronóstico gestacional, el riesgo se incrementa aún más cuando ambos factores se elevan simultáneamente.^{3,4,20,21,49} El riesgo de complicaciones del embarazo también aumenta en la medida en que los niveles de la AFP-sm o de la hCG-sm se vuelven más extremos.³

En ausencia de alteraciones cromosómicas o estructurales del feto, la elevación simultánea de los niveles de AFP-sm y hCG-sm sugiere un tipo más complejo de compromiso placentario y se asocia más fuertemente con complicaciones en la última fase del embarazo, entre las que se incluyen: muerte fetal tardía, hipertensión gestacional, preeclampsia, RCIU, parto prematuro y MFIU.^{3,4,18,20,21,49,50}

Los estudios de anatomía patológica placentaria sugieren que la elevación simultánea de los niveles de AFP-sm y hCG-sm sin causa aparente durante el segundo trimestre se asocia con villositis y lesiones vasculares placentarias.⁵¹

Pruebas de múltiples parámetros durante el segundo trimestre

Durante el segundo trimestre de la gestación, los niveles de AFP-sm y de hCG-sm en forma aislada no son capaces de detectar a todas las embarazadas que presentan un aumento en el riesgo de complicaciones gestacionales.⁵²⁻⁵⁴ Aunque generalmente la asociación de los niveles de AFP-sm y de hCG-sm con el mal pronóstico gestacional es estadísticamente significativa, estos parámetros tienen una sensibilidad y un valor predictivo positivo demasiado bajo como para ser clínicamente útiles como pruebas de detección sistemática.³

Todas las pacientes que presentan elevación de los niveles de AFP-sm y de hCG-sm sin causa aparente deberían ser sometidas a un seguimiento fetal más estricto.³ No existe un protocolo que haya sido probado para el abordaje de

las mujeres que presentan un incremento en el riesgo de complicaciones durante el embarazo.^{3,18,21} El tipo y la frecuencia óptimos para realizar las pruebas aún no han sido determinados.^{3,4,18,21} Sin embargo, hasta el momento la ecografía es la estrategia más rentable y debería utilizarse como examen diagnóstico inicial.^{3,4}

El flujo sanguíneo en las arterias uterinas durante el segundo trimestre puede evaluarse en forma no invasiva mediante el uso de la ecografía Doppler.^{3,55} El Doppler de las arterias uterinas ha demostrado que la impedancia del flujo sanguíneo en estas arterias disminuye progresivamente con la edad gestacional en los embarazos normales.^{55,56} El aumento de la impedancia y la disminución del flujo sanguíneo en las arterias uterinas se asocia con posteriores complicaciones del embarazo, que se caracterizan por una vasculopatía de las arterias espirales (preeclampsia, RCIU o MFIU).^{3,56,57} Asimismo, la reducción del flujo sanguíneo uteroplacentario tiene mayor prevalencia en aquellas mujeres que tienen niveles de AFP-sm y de hCG-sm elevados durante el segundo trimestre, y puede utilizarse como marcador del grupo de pacientes con mayor riesgo de complicaciones del embarazo (muerte fetal tardía, hipertensión gestacional, preeclampsia, RCIU, parto prematuro y MFIU).^{3,18,51,58,59} Además, las alteraciones en la forma o textura placentarias en mujeres con niveles de AFP-sm elevados durante el segundo trimestre han sido asociadas con mal pronóstico gestacional.⁵¹

De todos modos, la detección sistemática mediante Doppler de las arterias uterinas en forma aislada es superior a la medición de la AFP-sm y de la hCG-sm en la identificación de un compromiso placentario significativo, lo cual trae como consecuencia complicaciones del embarazo.⁶⁰ Las pruebas de múltiples parámetros de la función placentaria en el segundo trimestre (medición de AFP-sm y hCG-sm, Doppler de las arterias uterinas y estudio de la morfología placentaria) permitirán identificar a las mujeres con mayor riesgo de padecer insuficiencia placentaria grave y complicaciones del embarazo.^{4,51-54,61}

Conclusión

Las pruebas de múltiples parámetros de la función placentaria en el segundo trimestre (medición de AFP-sm y hCG-sm, Doppler de las arterias uterinas y estudio de la morfología placentaria) permitirán identificar a las mujeres con mayor riesgo de padecer insuficiencia placentaria grave y complicaciones del embarazo.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012
www.sicisalud.com

Bibliografía

1. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 352(9125):343-346, 1998.
2. Morrow RJ, McNay MB, Whittle MJ. Ultrasound detection of neural tube defects in patients with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 78(6):1055-1057, 1991.
3. Dugoff L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 115(5):1052-1061, 2010.
4. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 181(4):968-974, 1999.
5. Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. *Exp Biol Med* (Maywood) 226(5):377-408, 2001.
6. McLeod JF, Cooke NE. The vitamin D-binding protein, alpha-fetoprotein, albumin multigene family: detection of transcripts in multiple tissues. *J Biol Chem* 264(36):21760-21769, 1989.
7. Gitlin D, Boesman M. Serum alpha-fetoprotein, albumin, and gamma-G-globulin in the human conceptus. *J Clin Invest* 45(11):1826-1838, 1966.
8. Johnson PJ. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 5(1):145-159, 2001.
9. Mizejewski GJ. Physiology of alpha-fetoprotein as a biomarker for perinatal distress: relevance to adverse pregnancy outcome. *Exp Biol Med* (Maywood) 232(8):993-1004, 2007.
10. Gitlin D, Perricelli A, Gitlin GM. Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer Res* 32(5):979-982, 1972.
11. Jones EA, Clement-Jones M, James OF, Wilson DI. Differences between human and mouse alpha-fetoprotein expression during early development. *J Anat* 198(Pt 5):555-559, 2001.
12. Mizejewski GJ. Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states. *Obstet Gynecol Surv* 58(12):804-826, 2003.
13. Los FJ, De Bruijn HW, van Beek Calkoen-Carpay T, Huisjes HJ. AFP transport across the fetal membranes in the human. *Prenat Diagn* 5(4):277-281, 1985.
14. Lau HL, Linkins SE. Alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 124(5):533-554, 1976.
15. Lardinois R, Anagnostakis D, Ortiz MA, Delisle M. Human 1-foetoglobulin during the last trimester of gestation. *Clin Chim Acta* 37:81-90, 1972.

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

Informes seleccionados

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.

Reseñas seleccionadas

1 - Hemorragia Secundaria del Puerperio: Desafíos en las Causas y el Enfoque Fundamentados en Información Científica

Babarinsa I, Hayman R, Draycott T

Gloucestershire Hospitals NHS Foundation Trust, Gloucester, Reino Unido

[Secondary Post-Partum Haemorrhage: Challenges in Evidence-Based Causes and Management]

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 159(2):255-260, Dic 2011

Se reconoce la ausencia de ensayos aleatorizados acerca del abordaje de las hemorragias secundarias del puerperio. Se presentan en esta revisión las principales actualizaciones en relación con el diagnóstico y el tratamiento de estas complicaciones.

Los eventos de sangrado genital que se diagnostican a partir de las 24 horas del parto se definen como hemorragia secundaria del puerperio (HSP). La HSP está considerada como un problema relevante de salud pública cuya prevalencia real no ha sido definida, ya que los casos descritos durante la hospitalización podrían sólo representar las formas graves de la enfermedad. En distintos trabajos, la prevalencia se ha calculado en 0.1% a 2%.

Se cita que los clínicos cuentan, en general, con conocimientos inadecuados en relación con la fisiopatología del puerperio, con un enfoque subóptimo de sus complicaciones. En un estudio se reconocieron tres patrones de HSP: los tipos 1 (hemorragia roja, serosa y clara, con igual duración de todas las fases), tipo 2 (igual secuencia, con una fase roja más prolongada) y tipo 3 (hemorragia roja, sucedida de una fase serosa o clara, con repetición posterior de períodos rojos y serosos entre los días 14 y 28 del puerperio). El volumen de la hemorragia se reduce de modo gradual en forma independiente del tipo de HSP.

En relación con la epidemiología, en una revisión prospectiva en la que participaron 115 puérperas, cerca de un tercio de estas pacientes manifestaron la presencia de loquios más allá de las seis semanas del parto. Asimismo, en un ensayo poblacional, se verificó que el parámetro más relevante en relación con la sintomatología de HSP era la impresión del profesional de la salud en términos del volumen y la intensidad de la hemorragia. En otro ensayo, el 9.5% de las mujeres que evitaron reanudar la actividad sexual ocho semanas después del parto señalaron la hemorragia persistente como un factor relevante en su decisión.

Etiología

Las causas de HSP incluyen las anomalías en la placentación, la subinvolución idiopática de los vasos uteroplacentarios, la

retención de tejido placentario, las coagulopatías congénitas, las infecciones, la dehiscencia de la cicatriz de la cesárea, los fibromas submucosos, los traumatismos, el cáncer cervical y la placenta ácreta, íncrета o pércreta. Entre las causas presuntas de HSP se citan la subinvolución del sitio de implantación de la placenta, los lóbulos placentarios con adherencia anormal, las malformaciones vasculares del útero y la enfermedad trofoblástica gestacional.

La causa de probable mayor prevalencia son las infecciones, con predominio de la endometritis; en un estudio prospectivo de los resultados bacteriológicos del cultivo endometrial obtenido en pacientes con cesárea, se demostró una tasa de endometritis subclínica del 15%.

En otro orden, el concepto de subinvolución hace referencia a la ausencia de regresión de la altura uterina a las dimensiones previas al embarazo. Se postula que la subinvolución es un factor relevante en la patogenia de la HSP, dado que se describe en la histología la presencia de vasos miometriales dilatados y permeables, agrupados con escasa presencia local de tejido del miometrio. En una revisión de 169 biopsias obtenidas en legrados de pacientes con HSP, se señaló que la subinvolución del lecho placentario se caracterizaba por áreas residuales con vasos uteroplacentarios permeables y distendidos con oclusión parcial por trombosis. La contracción de las fibras musculares miometriales adyacentes a los vasos en respuesta a los ocitócicos se ha denominado "ligadura viviente". Estos fármacos evitan la hemorragia en el marco de la atonía uterina y podrían ser de utilidad en el abordaje de la HSP.

Por otra parte, la HSP posterior a una cesárea no resulta infrecuente, si bien los autores advierten la escasa probabilidad de sus vinculaciones con la retención de tejidos placentarios. No obstante, se reconocen los pseudoaneurismas uterinos y las malformaciones arteriovenosas como causas potenciales de HSP en estas pacientes. Asimismo, las incisiones uterinas distales efectuadas en la proximidad del cuello uterino podrían predisponer a la necrosis de la herida quirúrgica. Las diferencias entre las anomalías vasculares (malformaciones y pseudoaneurismas) y la necrosis de la herida se identifican por medio de las técnicas de diagnóstico por imágenes, pero puede ser necesario un procedimiento quirúrgico para confirmar la sospecha. Se agrega que la embolización de las arterias uterinas puede asociarse con un papel complementario o definitivo para el enfoque de estas tres afecciones.

Diagnóstico

La HSP ocasionada por la retención de tejido o membranas placentarias debe descartarse en forma temprana. La ecografía puede resultar de utilidad para evitar una intervención quirúrgica innecesaria. La combinación de una masa ecogénica en la cavidad uterina con un diámetro cavitario por encima del percentilo 90 se ha asociado con el diagnóstico de retención de restos placentarios. Se hace énfasis en que la ecografía pélvica podría considerarse incompleta en caso de no realizarse de forma simultánea un estudio de ultrasonografía Doppler color. Los pseudoaneurismas y las malformaciones arteriovenosas se visualizan como masas pulsátiles uterinas o parauterinas de características anecoicas o hipocóicas. La



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

técnica Doppler permite definir la presencia de flujo turbulento en estas estructuras de apariencia quística. De todos modos, se advierte que se dispone de escasa información científica acerca de la utilidad específica de la ecografía en el puerperio para definir la mejor opción de tratamiento.

Por otra parte, los restos placentarios adheridos podrían asociarse con HSP recurrente refractaria al tratamiento no quirúrgico; en estos casos, la histeroscopia podría constituir una indicación para el diagnóstico y el eventual tratamiento.

Enfoque

La mayor parte de los episodios de HSP pueden tratarse sin necesidad de métodos diagnósticos complementarios o de un tratamiento específico. En la evaluación se valora el estado general, la presencia de hemorragia intensa y continua y el nivel de inquietud de la paciente y sus familiares en relación con las expectativas previstas. Si se reconoce la etiología de la HSP, se indica un tratamiento específico que, en lo posible, se focaliza en el proceso patológico subyacente.

Las alternativas terapéuticas incluyen terapias farmacológicas, quirúrgicas o por radiología intervencionista, en función de los hallazgos clínicos, los protocolos de cada institución, la experiencia del profesional y la elección de la paciente. Se informa a la mujer la necesidad de un control periódico cuando se opta por una conducta expectante. Asimismo, en caso de elegirse un enfoque farmacológico, es apropiado considerar el pasaje del fármaco a la leche materna, así como las interacciones con otras drogas y la duración del tratamiento.

Como normativa general, en pacientes en buen estado general, sin anemia o taquicardia y con HSP no copiosa o creciente, se considera razonable la vigilancia expectante y la observación periódica. En mujeres con hemorragia persistente y de mayor magnitud que la correspondiente a su ciclo menstrual habitual, sin hallazgos anormales en la ecografía Doppler o signos de restos placentarios retenidos, puede proponerse la administración por vía oral de misoprostol (en la primera semana del puerperio) o ácido tranexámico (a partir de la segunda semana). De todos modos, se recomienda informar a las pacientes que ambos fármacos no se encuentran aprobados específicamente para esta indicación. Por otra parte, en aquellas mujeres con HSP que persiste más allá de las 6 semanas o bien que se inicia en ese período, se propone descartar el embarazo para proceder a la indicación de anticonceptivos orales combinados o noretisterona. Otras opciones terapéuticas propuestas incluyen los ureterotónicos, la ergometrina por vía oral (de escasa utilización en la actualidad) y la prostaglandina E₂ por vía intrauterina.

En relación con el tratamiento quirúrgico, se advierte el riesgo de remoción de los trombos que brindan hemostasia o de ruptura de pseudoaneurismas. Si se planifica una intervención quirúrgica, se recomienda la participación de profesionales experimentados. Cuando el origen de la hemorragia se localiza en el útero, se indica la estimulación de la contractilidad, el taponamiento y la compresión vascular con balones endouterinos, suturas compresivas y, como recurso final, la histerectomía.

Factores predictivos

El principal factor de riesgo para una HSP es el antecedente personal de eventos similares. Entre otras variables asociadas con mayor probabilidad se citan las hemorragias primarias del puerperio y el consumo de tabaco o las hemorragias genitales durante las primeras 24 semanas de gestación.

Conclusiones

Se reconoce la ausencia de ensayos aleatorizados acerca del abordaje de la HSP. Los autores concluyen destacando la

necesidad de informar esta falta de información científica a las pacientes, así como la naturaleza empírica de los tratamientos disponibles para las HSP de origen incierto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/127166

2 - Evolución Neonatal de los Embarazos Complicados con Trastornos Hipertensivos entre las Semanas 34 y 37 de la Gestación: Análisis Retrospectivo de 7 Años de un Registro Nacional

Langenveld J, Ravelli A, Ganzevoort W y colaboradores

Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Países Bajos

[*Neonatal Outcome of Pregnancies Complicated by Hypertensive Disorders between 34 and 37 Weeks of Gestation: A 7 Year Retrospective Analysis of a National Registry*]

American Journal of Obstetrics and Gynecology 205(6):1-7, Dic 2011

El nacimiento pretérmino, entre las semanas 34 y 37, se asocia con importante morbilidad neonatal. Si bien los trastornos hipertensivos parecen proteger contra las complicaciones respiratorias, el mayor índice de cesáreas atenúa el posible efecto protector.

Sólo el 10% de los trastornos hipertensivos inducidos por la gestación (hipertensión gestacional y preeclampsia) aparece antes de la semana 32. La hipertensión durante el embarazo se asocia con complicaciones graves, entre ellas, eclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, síndrome HELLP (hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y plaquetopenia), nacimiento pretérmino y muerte materna y fetal. El riesgo de evolución perinatal adversa es mayor cuanto menor es la edad gestacional.

Si bien el único tratamiento para los trastornos hipertensivos asociados con el embarazo es la interrupción del embarazo, en los casos de preeclampsia temprana (antes de la semana 32), la conducta expectante con controles rigurosos de la madre y del feto permite prolongar la gestación y mejorar la evolución neonatal. Por el contrario, en las mujeres con embarazo a término y con hipertensión gestacional leve o preeclampsia, la inducción del parto reduce el riesgo de complicaciones y podría mejorar la evolución neonatal. Sólo unos pocos estudios evaluaron el abordaje de los trastornos hipertensivos asociados con la gestación en pacientes con embarazos de 34⁺⁰ a 36⁺⁶ semanas. De hecho, el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de 2010 no brinda normativas específicas para el tratamiento de la preeclampsia leve a moderada que aparece en dichas semanas.

Sin embargo, más del 70% de los nacimientos pretérmino tienen lugar en este período. Numerosos trabajos sugirieron que la evolución de estos neonatos es considerablemente más adversa que la de los neonatos a término. No obstante, todavía se desconoce si estas observaciones también son aplicables a los hijos de mujeres con trastornos hipertensivos, ya que estas enfermas por lo general son excluidas de los estudios.

Por este motivo, ha sido sumamente difícil determinar el abordaje óptimo. En el presente estudio, los autores evaluaron la morbilidad de los neonatos nacidos entre las semanas 34 y 37, en mujeres con trastornos hipertensivos de la gestación. Para ello se utilizó la información proporcionada por el *Dutch National Registry*.

Pacientes y métodos

Los datos se obtuvieron a partir del *Netherlands Perinatal Registry* (PRN) que incluye información sobre los partos que tienen lugar en el hogar y en el hospital (*National Delivery Record* [NVR] 1 y 2, respectivamente) desde 2000. Los autores recuerdan que los registros LVR-1 y LVR-2 cubren alrededor del 96% de todos los nacimientos de más de 16 semanas de gestación en los Países Bajos.

En la presente ocasión se consideraron las mujeres que dieron a luz entre las semanas 34⁺⁰ y 36⁺⁶ de gestación. Se excluyeron los embarazos complicados con hipertensión crónica, los embarazos múltiples o con presentación no cefálica o malformaciones congénitas y las pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, diabetes o con ruptura de membranas de más de 24 horas, entre otros criterios de exclusión. Cualquiera de dichos factores, añaden los autores, complica *per se* la evolución neonatal. Se consideraron tres grupos: nacimiento pretérmino en pacientes con hipertensión gestacional, nacimiento pretérmino en enfermas con preeclampsia y nacimiento pretérmino en mujeres normotensas (grupo control).

La hipertensión gestacional se definió en presencia de hipertensión (presión arterial sistólica y diastólica ≥ 140 y 90 mm Hg, respectivamente) de inicio luego de la semana 20 de la gestación. La preeclampsia se diagnosticó en pacientes con hipertensión gestacional luego de la semana 20 en combinación con proteinuria (≥ 300 mg/día o cociente urinario de proteínas y creatinina ≥ 30 mg/mmol). Para la inclusión en el estudio sólo se consideró la presión arterial diastólica y la proteinuria. La edad gestacional se confirmó mediante ultrasonido, en el primer trimestre de la gestación.

Se tuvieron en cuenta la edad de la madre, la raza, el número de hijos, la edad gestacional al momento del parto, el peso al nacer, los neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG: peso al nacer por debajo de los valores correspondientes a los del percentilo 10, con ajuste según la edad gestacional) y el puntaje Apgar a los 5 minutos inferior a 7.

Las variables que definieron la evolución fetal adversa fueron la internación en salas de cuidados intensivos neonatales, los trastornos metabólicos (hipoglucemia e hiperbilirrubinemia) y gastrointestinales (cualquier grado de enterocolitis necrotizante).

Las complicaciones respiratorias incluyeron la necesidad de tratamiento con oxígeno durante más de 24 horas, cualquier grado de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en la radiografía de tórax según la clasificación de Gideon, la enfermedad broncopulmonar y la taquipnea transitoria del neonato.

Los trastornos neurológicos abarcaron la hemorragia intracraneal (que incluyó la hemorragia intraventricular), la isquemia cerebral (con cualquier grado de leucomalacia periventricular u otros tipos de isquemia) y las convulsiones. Las variables categóricas se evaluaron con pruebas de chi al cuadrado mientras que las continuas se analizaron con pruebas de la *t* o de varianza. Mediante modelos de regresión de variables múltiples se determinó la evolución respiratoria en los grupos de hipertensión gestacional, de preeclampsia y en el grupo control con ajuste según la edad gestacional en tres categorías: 34, 35 y 36 semanas y el modo de parto, en 7 grupos.

Resultados

Entre 2000 y 2006 se identificaron 1 246 440 embarazos únicos en la base de datos del PRN. La población para el presente estudio estuvo integrada por 26 929 nacimientos: 4 316 en el grupo de hipertensión gestacional (16%); 1 864 en el grupo de preeclampsia (7%) y 20 749 en el grupo control. La inducción del parto y la cesárea fueron más

frecuentes en el grupo de preeclampsia respecto del grupo de hipertensión gestacional, con *odds ratio* (OR) de 2.8 y 2.1, respectivamente. En comparación con el grupo control, la inducción del parto y la cesárea primaria fueron aun más comunes (OR de 16 y 7.4, respectivamente).

El peso al nacer difirió sustancialmente entre los grupos: 2 686 g, 2 482 g y 2 248 g en los grupos control, de hipertensión gestacional y de preeclampsia, respectivamente ($p < 0.001$). El diagnóstico de PEG fue más común en el grupo de preeclampsia (27%) respecto del grupo de hipertensión gestacional (18%; OR de 1.7) y el grupo control (5.3%; OR de 6.7%). Asimismo, la internación en salas de cuidados intensivos neonatológicos fue más frecuente en el grupo de preeclampsia, en comparación con el grupo de hipertensión gestacional y el grupo control (OR: 1.6 y riesgo relativo: 2.0, respectivamente).

La frecuencia de hipoglucemia, hiperbilirrubinemia y enterocolitis necrotizante no fue estadísticamente distinta entre los grupos de preeclampsia y de hipertensión gestacional; sin embargo, se comprobó una diferencia leve pero significativa en la incidencia de hipoglucemia y de enterocolitis necrotizante entre el grupo de preeclampsia y el grupo control (OR: 1.5 y OR: 5.0, respectivamente). La edad gestacional influyó en forma inversa sobre la frecuencia de hiperbilirrubinemia y de enterocolitis necrotizante pero no en la incidencia de hipoglucemia.

La necesidad de terapia con oxígeno durante 24 horas o más también fue significativamente diferente entre los grupos: OR de 1.9 entre el grupo de preeclampsia y el grupo control y OR de 1.6 entre el grupo de preeclampsia y de hipertensión gestacional. La incidencia de SDR fue semejante en los tres grupos. La taquipnea transitoria del neonato fue más frecuente en el grupo de preeclampsia en comparación con el grupo control (OR: 1.5) y con el grupo de hipertensión gestacional (OR: 1.5). El riesgo de complicaciones respiratorias se relacionó en forma inversa con la edad gestacional. La incidencia de encefalopatía isquémica cerebral, isquemia cerebral, isquemia con leucomalacia periventricular y convulsiones no difirió en forma considerable entre los grupos. El riesgo de hemorragia intracraneal fue mayor en el grupo de preeclampsia respecto del grupo control (OR: 2.2); en cambio fue similar al registrado en el grupo de hipertensión gestacional. La morbilidad neurológica también disminuyó en relación con la mayor edad gestacional.

En los análisis de variables múltiples se confirmó la relación inversa entre la edad gestacional y el riesgo de complicaciones respiratorias. La probabilidad de morbilidad respiratoria disminuyó en presencia de cualquier trastorno hipertensivo; los OR ajustados de SDR en los grupos de hipertensión gestacional y de preeclampsia fueron de 0.81 y 0.69, respectivamente. En el mismo orden, los OR para la taquipnea transitoria del neonato fueron de 0.81 y de 0.91. Los OR ajustados para el tratamiento con oxígeno durante 24 horas o más fueron de 0.87 y de 1.0 en los grupos de hipertensión gestacional y de preeclampsia, respectivamente. El parto por cesárea aumentó sustancialmente el riesgo de morbilidad respiratoria.

Discusión

En la presente investigación, los neonatos de mujeres con preeclampsia o con hipertensión gestacional con mayor frecuencia fueron PEG, tuvieron mayor morbilidad respiratoria y más frecuentemente debieron ser internados en salas de cuidados intensivos neonatológicos. La incidencia de morbilidad gastrointestinal y neurológica fue muy baja en los tres grupos en todas las edades gestacionales.

La morbilidad respiratoria aumentó en forma considerable en los tres grupos en relación con la menor edad gestacional y en el análisis de variables múltiples se confirmó que la edad

gestacional es un factor independiente de riesgo de morbilidad respiratoria.

Es sabido que el parto por cesárea aumenta la frecuencia de complicaciones respiratorias, y en el estudio, la cesárea fue un factor independiente de morbilidad respiratoria, de manera tal que el ajuste según el tipo de parto es fundamental en cualquier tipo de análisis. La incidencia de cesárea primaria fue mayor en los grupos de preeclampsia y de hipertensión gestacional, respecto del grupo control.

El tamaño de la muestra y el sistema de registro fueron las principales ventajas de este estudio. En cambio, la posibilidad de que haya datos imprecisos y la falta de seguimiento en un porcentaje considerable de casos son limitaciones a tener en cuenta. Tampoco se dispuso de información en relación con el uso de corticoides; los autores recuerdan que según las normativas de los Países Bajos, estos fármacos no se utilizan después de la semana 34 de gestación.

El efecto protector de los trastornos hipertensivos sobre la morbilidad respiratoria se observó en los neonatos de todas las edades gestacionales. En este contexto, añaden, los resultados contradictorios de los trabajos previos podrían estar asociados con la falta de consideración del modo de parto. De hecho, en los estudios en los cuales se tuvo en cuenta este factor se observó el mismo efecto protector que se encontró en la presente investigación.

Debido a que la cesárea influye decisivamente en la evolución, la inducción del parto sería la conducta más razonable a seguir; sin embargo, el momento óptimo para inducir el parto todavía representa un gran dilema para los obstetras. Tal vez en un futuro los estudios prospectivos brinden datos más precisos al respecto. Por el momento, los hallazgos del presente trabajo indican que la morbilidad neonatal sigue siendo considerable en los hijos de madres que presentan trastornos hipertensivos en las últimas etapas del embarazo. Si bien dichos trastornos parecen conferir protección contra la morbilidad respiratoria, el mayor índice de cesárea atenúa significativamente el efecto protector, concluyen los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/127159

3 - Pancreatitis Aguda en el Embarazo: Una Revisión

Papadakis E, Sarigianni M, Karagiannis V y colaboradores

Aristotle University of Thessaloniki, Tesalónica, Grecia

[*Acute Pancreatitis in Pregnancy: An Overview*]

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 159(2):261-266, Dic 2011

Los recientes avances en términos de diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda en el embarazo se reflejan en un descenso en las tasas de mortalidad materna y fetal.

La incidencia de pancreatitis aguda en el embarazo varía según los diversos estudios, pero probablemente sea similar a la señalada en la población general (alrededor de 1/2 500 adultos en los Estados Unidos). Las diferencias en las incidencias informadas se atribuyen a factores genéticos, así como a la edad y ciertos hábitos.

La pancreatitis aguda es una complicación rara del embarazo. Sin embargo, se asocia con mortalidad materna y perinatal y siempre debe incluirse en los diagnósticos

diferenciales de dolor en el abdomen superior. Esto cobra especial importancia en el tercer trimestre, cuando su incidencia es más alta. En las últimas décadas, las tasas de mortalidad tanto para las madres como para los fetos fueron elevadas, de hasta 37% y 11% a 37%, respectivamente. Estudios recientes demostraron que la mortalidad materna disminuyó a menos del 1% y la perinatal a entre 0% y 18%. La principal causa de mortalidad perinatal es el parto prematuro, una complicación de la pancreatitis aguda, y su disminución puede atribuirse a las mejoras en el tratamiento y en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La baja incidencia de mortalidad materna se debe a las mejoras en los métodos diagnósticos.

Patogénesis

Las causas más frecuentes de pancreatitis aguda durante el embarazo son: litiasis vesicular (66%), consumo excesivo de alcohol (12%), idiopática (17%), hiperlipidemia (4%) y con menos frecuencia, hiperparatiroidismo, traumatismos, medicaciones e hígado graso del embarazo. Otras causas menos habituales de pancreatitis aguda en la población general son la presencia de páncreas *divisum* y disfunción de esfínter de Oddi. Cabe destacar que el porcentaje de casos idiopáticos desciende a medida que se conocen más causas genéticas y predisposiciones.

Durante el embarazo, el volumen de la vesícula biliar aumenta y el flujo de bilis disminuye. El incremento de los estrógenos y del contenido biliar de colesterol asociados con el embarazo favorecen la estasis biliar; además, el aumento de la progesterona induce la relajación del músculo liso de la vesícula. Los cálculos biliares pueden migrar al conducto biliar común y provocar una obstrucción transitoria o permanente del conducto pancreático, lo que deriva en un incremento de la presión hidrostática y la activación de las enzimas digestivas dentro del páncreas.

El alcohol ejerce un efecto tóxico sobre las células pancreáticas, aunque no se conoce cabalmente su mecanismo de acción.

Los niveles de triglicéridos (TG) aumentan 2 a 4 veces durante el embarazo, en el tercer trimestre, aunque raramente exceden los 300 mg/dl (3.42 mmol/l). Esto puede suceder en casos de antecedentes de dislipidemia, donde pueden aumentar tanto los niveles de TG como los de quilomicrones. En modelos animales se observó que quilomicrones de gran tamaño en la circulación producen daño isquémico en el páncreas. Los TG pueden aumentar porque en las primeras etapas del embarazo hay una mayor acumulación de grasa corporal, pero luego esta se degrada y libera los TG a la circulación.

El hiperparatiroidismo sintomático, generalmente debido a un adenoma único, es raro durante el embarazo, pero puede provocar pancreatitis aguda mediante la hipercalcemia. Si bien el mecanismo fisiopatológico no se comprende cabalmente, se acepta que inicialmente hay un daño de las células acinares pancreáticas que resulta en la activación de tripsinógeno y otras enzimas digestivas. La respuesta inflamatoria local, mediante la producción de citoquinas, provoca edema, apoptosis y muerte celular. En los casos más graves, puede aparecer un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que puede derivar en insuficiencia multiorgánica.

Factores de riesgo

Litiasis vesicular

El índice de masa corporal (IMC) previo al embarazo es un predictor fuerte de enfermedad vesicular; de hecho, la obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) se asocia con una mayor incidencia. Sin embargo, el aumento de peso asociado con el embarazo parece relacionarse de manera inversa con el riesgo de enfermedad vesicular.

La resistencia a la insulina también se asocia con obesidad y eleva el riesgo de cálculos vesiculares y barro biliar durante el embarazo. Según un estudio, esta asociación se mantuvo como significativa incluso luego de efectuar ajustes por IMC, lípidos y glucemia, índice de cintura-cadera y actividad física, y llamativamente, fue más fuerte en aquellas mujeres con IMC < 30 kg/m² antes del embarazo. Estudios previos indicaron que las mujeres con IMC bajos antes del embarazo aumentaban más de peso durante la gestación, y dicho aumento favorecería la resistencia a la insulina.

Los niveles de leptina también predicen la enfermedad vesicular. La leptina es una hormona fabricada en el tejido adiposo blanco que correlaciona fuertemente con la masa grasa corporal. Durante el embarazo sus niveles aumentan, y ese aumento se correlaciona con la aparición de enfermedad vesicular. El mecanismo de esta asociación podría involucrar el efecto de la leptina sobre la eliminación del colesterol biliar y la consiguiente formación de cálculos vesiculares.

Los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) correlacionan inversamente con la formación de cálculos biliares durante el embarazo. Sin embargo, no está claro si el mecanismo se asocia con la coexistencia de niveles bajos de HDL en la obesidad, hipotrigliceridemia y resistencia a la insulina.

Consumo de alcohol

El consumo de alcohol se asocia con mayor riesgo de pancreatitis aguda en forma dependiente de la dosis. Por otro, lado el consumo de alcohol durante el embarazo puede provocar aborto, retraso de crecimiento intrauterino, defectos de nacimiento y síndrome fetal agudo. Las embarazadas pueden ser renuentes a referir que consumen alcohol, por lo que la evaluación de este hecho puede resultar un desafío. Aunque aún no validados, existen cuestionarios que pueden ser útiles para estos fines.

Hipertrigliceridemia

Si bien los niveles de TG aumentan durante el embarazo, raramente alcanzan los 300 mg/dl. Los aumentos se producen fundamentalmente en el tercer trimestre, y el riesgo de pancreatitis aguda es significativo en presencia de niveles > 1 000 mg/dl. Es más frecuente ante hipertrigliceridemia previa, y en caso de hipertrigliceridemia familiar.

También existen mutaciones de la lipoproteína lipasa que pueden provocar hipertrigliceridemia.

Tabaquismo

En la población general al menos dos estudios demostraron que el tabaquismo es un factor de riesgo independiente de pancreatitis aguda, pero no se halló bibliografía de lo que sucede en el embarazo. Cabe destacar que el tabaquismo también se asocia con un incremento de los niveles de TG.

Medicamentos

Diversos fármacos se asocian con pancreatitis aguda fuera del embarazo; algunos de ellos pertenecen a la categoría B (hay datos de estudios con animales que demuestran la seguridad de la droga, pero no con seres humanos) como eritromicina, mesalamina, sulfasalazina, paracetamol, didanosina y los corticoides.

Síntomas, presentación y estudio

Los síntomas de la pancreatitis aguda en el embarazo son inespecíficos; el principal es el dolor abdominal superior,

generalmente epigástrico, y que puede irradiar a la espalda en el 40% de los casos. El dolor suele acompañarse de sensibilidad epigástrica, náuseas y vómitos. También puede haber fiebre. La duración de los síntomas puede oscilar entre 1 día y 3 semanas. En los casos graves puede presentarse taquicardia sinusal, hiperventilación y aliento cetónico. El riesgo aumenta a medida que lo hace la edad gestacional.

El diagnóstico de pancreatitis aguda se confirma mediante el hallazgo de niveles elevados de amilasa, de lipasa o de ambas; los de glucosa, bilirrubina y enzimas hepáticas pueden ser normales o estar levemente altos. En caso de hipertrigliceridemia, además de los TG, se halla elevado el colesterol. El recuento de leucocitos puede ser normal.

En la pancreatitis alcohólica se observa un aumento de los niveles de gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), generalmente en valores normales durante el embarazo.

Las causas más frecuentes de pancreatitis en el embarazo pueden identificarse mediante ecografía (cálculos vesiculares) y determinaciones de calcio (en caso de ser elevadas, la presencia de niveles altos de parathormona confirmarán hiperparatiroidismo) y TG.

La colangiopancreatografía por resonancia magnética nuclear (CPRMN) sin contraste puede ser útil en los casos en que la ecografía no sea definitiva. Permite evaluar el tejido pancreático y detectar cálculos en el conducto biliar común con una sensibilidad > 90%, o complicaciones pancreáticas (por ejemplo: pseudoquistes o inflamación peripancreática), además de guiar procedimientos invasivos.

La ecografía endoscópica tiene mayor especificidad que la CPRMN para visualizar cálculos coledocianos y microlitiasis, pero requiere anestesia general.

En pacientes no embarazadas, la tomografía computarizada es útil para el diagnóstico de pancreatitis aguda pero está contraindicada en el embarazo.

Complicaciones

Fuera del embarazo, la pancreatitis aguda puede ser leve, con inflamación local, o grave, con complicaciones locales o sistémicas. Las formas leves suelen autolimitarse. Sólo el 10% de los casos son graves y se complican con necrosis pancreática o peripancreática, y pueden progresar a insuficiencia multiorgánica al infectarse el tejido necrótico. Estos casos se asocian con mayores tasas de mortalidad.

La pancreatitis recurrente, los pseudoquistes pancreáticos, la diabetes, la peritonitis generalizada, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la coagulación intravascular diseminada, la insuficiencia multiorgánica y la muerte son complicaciones posibles en pacientes embarazadas o no. La incidencia de pancreatitis recurrente en el embarazo en presencia de litiasis vesicular alcanza el 70%. Otras complicaciones incluyen contracciones prematuras, parto prematuro y pérdida fetal, y hemorragia pancreática posterior a la necrosis.

Los pseudoquistes pancreáticos aparecen en el 6.9% de los casos de pancreatitis aguda, y casi nunca se asocian con cálculos vesiculares durante el embarazo. No hay recomendaciones establecidas referidas al parto en estos casos. La presencia de amilaseemia persistentemente elevada puede sugerir un pseudoquiste.

De acuerdo con un estudio retrospectivo con 96 casos de pancreatitis aguda en embarazadas, la etiología no litiasica se asocia con más complicaciones y peor pronóstico.

Opciones terapéuticas

Tratamiento conservador

Consiste en la administración de fluidos intravenosos y alimentación, preferiblemente por vía enteral (nasoyeyunal), con fórmulas semielementales bajas en grasas.



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

La incidencia de complicaciones relacionadas con el catéter es mayor durante el embarazo, por lo que se recomienda el uso de vías centrales de colocación periférica. La profilaxis probiótica no está recomendada.

Fármacos

Debe tratarse la causa subyacente de pancreatitis aguda; si es la hipertrigliceridemia y ésta no se corrige con dieta, puede recurrirse a los ácidos omega-3. En casos de diabetes gestacional, mejorar el control glucémico puede afectar favorablemente los niveles de TG; esto puede lograrse con insulina, pero también con glibenclamida y metformina. Para la analgesia, pueden usarse meperidina y fentanilo.

La profilaxis antibiótica en casos de necrosis pancreática demostrada por tomografía computarizada no presentó beneficios. En casos de pancreatitis necrotizante puede indicarse imipenem, con ajustes de dosis; el fármaco es de categoría C, y atraviesa la placenta.

La heparina de bajo peso molecular puede disminuir la incidencia de encefalopatía pancreática y mortalidad en la pancreatitis aguda en la población general. Otras nuevas opciones en investigación incluyen el etil-piruvato, con propiedades antiinflamatorias y citoprotectoras.

Pancreatitis por litiasis vesicular

Tradicionalmente, la litiasis biliar se trata en forma sintomática, aunque en el 50% de los casos se observan recurrencias. En la población general, la colecistectomía o esfinterectomía debe realizarse lo antes posible en casos leves, y después en los graves.

La colecistectomía laparoscópica es segura en los tres trimestres y está indicada en presencia de síntomas graves, obstrucción, ictericia y peritonitis. No se realiza en etapas avanzadas porque la presencia del útero impide una visualización adecuada. Las ventajas del procedimiento son que requiere dosis menores de analgesia, tiene menos riesgo de infección de heridas y de episodios tromboembólicos. Las complicaciones comprenden lesiones uterinas, parto prematuro y acidosis fetal. Otro procedimiento seguro es la colangiografía retrógrada endoscópica, aunque deben tomarse medidas para limitar la exposición a la radiación.

Pancreatitis hiperlipidémica

Los niveles de TG pueden controlarse con dieta o ácidos omega-3, y deben mantenerse por debajo de 885 mg/dl. Las estatinas están contraindicadas en el embarazo.

En casos de hipertrigliceridemia familiar, la plasmaféresis demostró evitar la pancreatitis y el parto prematuro, sin efectos adversos sobre la madre o el feto.

El parto disminuye los niveles de TG en 10% a 20% dentro de las siguientes 24 horas, pero para esta estrategia deben contemplarse las condiciones maternas y fetales.

Pancreatitis aguda por hiperparatiroidismo

El hiperparatiroidismo es una causa rara pero curable de pancreatitis aguda en el embarazo, generalmente debido a un adenoma que puede ser removido quirúrgicamente.

Conclusiones

Los avances en términos de diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda en el embarazo determinaron una disminución de la mortalidad materna y fetal. Las causas más frecuentes en este contexto son la litiasis vesicular, el consumo de alcohol y la hipertrigliceridemia.

4 - Evolución de la Macrosomía Neonatal: Análisis de un Período de Dos Años

Gyurkovits Z, Kálló K, Orvos H

University of Szeged, Szeged, Hungría

[Neonatal Outcome of Macrosomic Infants: An Analysis of a Two-Year Period]

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 159(2):289-292, Dic 2011

Los neonatos que pesan 4 500 g o más tienen una evolución más desfavorable; la frecuencia de cesárea, de hipoglucemia y de hemorragia suprarrenal es significativamente mayor en los fetos con macrosomía respecto de aquellos con peso normal.

Según los grupos, la macrosomía en los fetos nacidos a término se define en presencia de un peso al nacer (PN) > 4 000, 4 500 o 5 000 g, independientemente de la edad gestacional. El *American College of Obstetricians and Gynaecologists* sugiere un umbral de 4 500 g ya que la morbilidad aumenta considerablemente por encima de ese peso. En las últimas décadas, la prevalencia de macrosomía fetal se incrementó en forma considerable, con consecuencias desfavorables para la madre, el feto y el neonato. Aun así, existen diferencias regionales importantes en la incidencia del trastorno, del 5% al 20%. Si bien los mecanismos involucrados en la macrosomía todavía no se conocen, es indudable que participan factores ambientales, genéticos, maternos y fetales. Los genes de diversas hormonas, por ejemplo los de la insulina, factores de crecimiento similar a la insulina y sus receptores como también la tiroxina y leptina serían particularmente influyentes; en el contexto de la regulación epigenética, los factores nutricionales y ambientales durante la vida fetal modificarían la expresión genética a largo plazo. Por ejemplo, un grupo sugirió que la hiperglucemia materna induce hiperinsulinemia fetal y mayor crecimiento. Otros factores de riesgo incluyen la diabetes materna (previa a la gestación y gestacional), la intolerancia a la glucosa, la gestación prolongada (> 41 semanas), la obesidad materna y el aumento de > 20 kg durante el embarazo. La talla materna, los partos múltiples, el sexo fetal masculino, la raza blanca y el antecedente de un feto con macrosomía son otros factores que se asocian con mayor riesgo de la complicación. Aunque el tabaquismo materno reduce el PN, en general las mujeres no fumadoras tienen neonatos más saludables respecto de las madres que fuman. Diversas enfermedades fetales (eritroblastosis, nesidioblastosis y tumores, entre otras) también ocasionan aumento del peso fetal.

Los riesgos maternos a corto plazo, vinculados con la macrosomía, incluyen la prolongación del parto, las laceraciones perineales, la atonía uterina, la hemorragia y la cesárea. Por su parte, el feto tiene más riesgo de presentar distocia de hombros, hipoxia, daño de plexos nerviosos, hipoglucemia y anomalías congénitas; la necesidad de internación en unidades de cuidados intensivos neonatológicos también es mayor en estos casos. A largo plazo, las complicaciones más comunes incluyen la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular, la obesidad y los cánceres en la niñez. En esta ocasión, los autores compararon la evolución de los neonatos con macrosomía, respecto de un grupo control. Además, analizaron las correlaciones entre el PN y las morbilidades y determinaron la influencia de la diabetes.

Pacientes y métodos

La investigación retrospectiva abarcó embarazos únicos de mujeres que dieron a luz entre 2008 y 2009 en la Universidad

de Szeged, Hungría. La edad gestacional debía ser de por lo menos 37 semanas y el PN, de 2 500 g como mínimo. El primer grupo (grupo control) abarcó neonatos con PN de 2 500 a 3 999 g, en tanto que el segundo grupo incluyó los recién nacidos de por lo menos 4 000 g (en este último caso se consideraron dos subgrupos: neonatos de 4 000 g a 4 499 g y neonatos de 4 500 g o más). Las variables neonatales consideradas incluyeron el pH en sangre del cordón umbilical, el puntaje de Apgar a los 5 minutos, la fractura de clavícula, el hematoma cefálico, la hemorragia suprarrenal, los trastornos neurológicos, las anomalías congénitas, la hipoglucemia, la hiperbilirrubinemia, los trastornos respiratorios, la necesidad de internación en unidades de cuidados intensivos neonatológicos, la respiración mecánica asistida y la mortalidad perinatal. La hipoglucemia (glucemia < 2.6 mmol/l) se valoró a la hora y a las 3, 6, 24 y 72 horas del parto. El rastreo de la diabetes gestacional se efectuó con la prueba de tolerancia oral a la glucosa (75 g) entre las semanas 24 a 28 de la gestación, tal como lo recomienda la Organización Mundial de la Salud. El diagnóstico de diabetes gestacional se basó en los niveles de la glucemia en ayunas y a las dos horas de la sobrecarga, compatibles con intolerancia a la glucosa o diabetes. Las mujeres con mayor riesgo de presentar diabetes gestacional efectuaron la prueba de sobrecarga oral en las primeras etapas del embarazo y la repitieron entre las semanas 24 y 28. La hemorragia suprarrenal se diagnosticó con ultrasonido, un estudio que se realiza en forma sistemática en la institución. El análisis estadístico se efectuó con pruebas de *chi* al cuadrado.

Resultados

Durante los dos años del estudio se incluyeron 5 738 embarazos únicos: 410 neonatos presentaron macrosomía, con una incidencia de 7.1%. El peso más alto fue de 5 500 g en un recién nacido cuya madre no era diabética.

El 10.5% de las madres de los neonatos con macrosomía (43 de 410) tenía diabetes: 9 presentaban diabetes previa a la gestación y 34 tuvieron diabetes gestacional (2.2% y 8.3%, respectivamente). El 6.6% de las madres del grupo control ($n = 316$) tenía diabetes: 26 presentaban diabetes antes del embarazo y 290 tuvieron diabetes gestacional (0.5% y 6.1%, respectivamente). La frecuencia de diabetes materna fue significativamente mayor en el grupo de neonatos con macrosomía (10.5% en comparación con 6.6% en el grupo control; $p < 0.05$). La frecuencia de cesárea fue de 49.3% en el grupo de neonatos con macrosomía en comparación con 39.9% en el grupo control ($p < 0.001$). El cociente varón/niña fue de 2.15 a 1 en los neonatos macrosómicos y de 0.95 a 1 en el grupo control ($p < 0.001$).

En el 17% de los neonatos con macrosomía, el pH en sangre del cordón umbilical fue < 7.2; sin embargo, la recuperación fue rápida en la mayoría de los casos. Sólo cuatro de los 70 neonatos con macrosomía presentaron un puntaje de Apgar a los 5 minutos inferior a 7. El 5.1% de los pacientes debió ser internado en salas de cuidados intensivos neonatológicos y el 5.1% presentó trastornos respiratorios.

La frecuencia de hipoglucemia fue de 6.1% entre los casos y de 2.9% en los controles ($p < 0.001$). Por el contrario, la incidencia de policitemia fue semejante en ambos grupos. Tampoco se registraron diferencias sustanciales en la frecuencia de fractura de clavícula y de hematoma cefálico; en cambio, la hemorragia adrenal fue significativamente más frecuente entre los neonatos con macrosomía (0.98%

en comparación con 0.15% en el grupo control; $p < 0.001$). La hiperbilirrubinemia fue más común en los neonatos con peso normal (30.4% en comparación con 18.5% en el grupo control; $p < 0.001$). No se registró ningún caso de mortalidad perinatal y no se encontraron diferencias sustanciales entre los grupos en términos de la incidencia de anomalías congénitas, en relación con el peso y el antecedente materno de diabetes.

El puntaje de Apgar < 7 a los 5 minutos, la fractura de clavícula y la internación de unidades de cuidados intensivos neonatológicos fueron complicaciones más frecuentes en el subgrupo de neonatos de 4 500 g o más, en comparación con los recién nacidos de 4 000 a 4 499 g. Al comparar los neonatos con macrosomía de mujeres sin diabetes con los recién nacidos macrosómicos de madres diabéticas, éstos presentaron con mayor frecuencia hipoglucemia, hiperbilirrubinemia y cardiopatías; en el primer grupo, en cambio, la incidencia de pH bajo en sangre de cordón umbilical fue más alta.

Discusión

En concordancia con series anteriores, el presente trabajo sugiere que la cesárea y la hipoglucemia son complicaciones más comunes en los neonatos con macrosomía. En cambio, la mayor frecuencia de hemorragia suprarrenal no había sido referida con anterioridad. Cabe destacar que todos los neonatos que presentaron hemorragia suprarrenal nacieron por vía vaginal y que en la institución en la cual se llevó a cabo la investigación, el ultrasonido forma parte del estudio sistemático de todos los recién nacidos. Posiblemente, añaden los autores, la mayor incidencia de hiperbilirrubinemia entre los neonatos del grupo control se relacione con la menor edad gestacional (37 y 38 semanas) en comparación con la del grupo de neonatos con macrosomía (entre las semanas 40 y 41).

Los neonatos con macrosomía por lo general presentaron un buen estado general; no se registró una mayor frecuencia de trauma grave durante el nacimiento ni de lesiones del plexo braquial. No obstante, destacan los expertos, la frecuencia de cesárea fue sustancialmente mayor en este grupo.

Las complicaciones fueron considerablemente más comunes en los neonatos de mayor peso (4 500 g o más en comparación con aquellos de menos peso) coincidentemente con la teoría general de que la probabilidad de complicaciones neonatales aumenta en forma importante en los niños de más de 4 500 g. La hipoglucemia neonatal es una complicación frecuente en los neonatos macrosómicos, especialmente en los hijos de madres diabéticas. En el presente estudio, los recién nacidos de madres diabéticas también tuvieron mayor probabilidad de presentar hipoglucemia, hiperbilirrubinemia y miocardiopatías.

La hiperglucemia durante la gestación se asocia con efectos teratogénicos; la incidencia de anomalías congénitas fue del 4.4% en los neonatos macrosómicos en comparación con 3.9% en el grupo control. La ausencia de diferencias significativas en este punto tal vez refleje el control adecuado de la enfermedad metabólica. Por su parte, la frecuencia de malformaciones congénitas en los neonatos con macrosomía de mujeres diabéticas fue del 9.3% en comparación con la de los recién nacidos de madres no diabéticas (3.8%; en el límite de la significación estadística).

En coincidencia con estudios previos, el cociente niño/niña fue sustancialmente más alto en el grupo de neonatos con macrosomía, probablemente como consecuencia de diferencias genéticas en la sensibilidad a la insulina y, tal vez, de las hormonas testiculares.

En trabajos anteriores, la distocia de hombros, la parálisis del nervio braquial, la fractura de la clavícula y la asfixia han sido complicaciones comúnmente referidas en estos neonatos.



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

El presente estudio indica que la hemorragia suprarrenal es otro trastorno habitual en estos casos. En opinión de los autores, las mujeres con fetos de más de 4 500 g deben ser estrictamente asesoradas acerca de los riesgos para ellas y para sus hijos. El seguimiento de estos embarazos debe ser muy estricto, concluyen.



Información adicional en
www.siiisalud.com/dato/resic.php/127225

5 - Anomalías Uterinas Congénitas y Evolución Adversa de la Gestación

Hua M, Odibo A, Cahill A y colaboradores

Washington University in St Louis School of Medicine, St Louis, EE.UU.

[*Congenital Uterine Anomalies and Adverse Pregnancy Outcomes*]

American Journal of Obstetrics and Gynecology 205(6): 558-558, Dic 2011

Las anomalías uterinas congénitas se asocian con un aumento significativo del riesgo de parto pretérmino, presentación pelviana, ruptura prematura de membranas y parto por cesárea no asociado con presentación pelviana, entre otras complicaciones.

La prevalencia de anomalías müllerianas en la población general se conoce muy poco ya que la mayoría de las investigaciones al respecto evaluaron cohortes de mujeres con infertilidad. Los trastornos müllerianos más comunes incluyen el útero tabicado, el útero unicornio, el útero bicorne y el útero didelfo. Diversos trabajos mostraron que las anomalías congénitas uterinas se asocian con infertilidad y con abortos recurrentes en el primer trimestre de la gestación. En cambio, las consecuencias sobre la evolución del embarazo, en el último trimestre, no han sido muy estudiadas.

En opinión de algunos especialistas, las anomalías uterinas, especialmente el útero unicornio, se asociarían con parto pretérmino (PPT) por la menor masa muscular. Sin embargo, la correlación entre los trastornos anatómicos y otras complicaciones gestacionales—ruptura prematura de membranas, presentación pelviana y parto por cesárea— sólo ha sido evaluada en estudios de casos y controles o a pequeña escala. En la presente investigación, los autores analizaron la asociación entre las anomalías congénitas uterinas y la evolución obstétrica.

Pacientes y métodos

El estudio retrospectivo incluyó todos los embarazos únicos con estudio anatómico rutinario, registrados entre 1990 y 2008 en la *St. Louis School of Medicine*. Se tuvieron en cuenta las variables demográficas y los antecedentes personales y obstétricos, obtenidos a partir de la base de datos prenatal, creada en 1988. En el contexto del programa prenatal, las participantes también completaron formularios durante la primera consulta posterior al parto. También se consideraron las complicaciones durante la gestación, las indicaciones del parto y la evolución neonatal, incluso las anomalías cromosómicas y estructurales. La edad gestacional se determinó a partir de la fecha de la última menstruación y de las mediciones fetales en la primera ecografía.

Se comparó la incidencia de evolución obstétrica adversa entre las enfermas con trastornos uterinos y las pacientes sin dichas anomalías (grupos A y B, respectivamente). Las variables primarias de evaluación consistieron en el PPT (antes

de las 34 semanas y antes de las 37 semanas), la ruptura prematura de membranas (antes de las 37 semanas de gestación), la presentación pelviana y el parto por cesárea. La restricción del crecimiento intrauterino se definió en presencia de valores inferiores a los del percentilo 10 para la edad gestacional.

Las características basales entre ambos grupos se compararon con pruebas de la *t*, de *chi* al cuadrado o de Fisher, según el caso. Mediante modelos de variables únicas se estimaron los riesgos relativos (RR) para cada una de las complicaciones obstétricas; en los modelos finales con ajuste se incluyeron diversas variables de confusión.

Resultados

La muestra para la presente investigación abarcó 66 956 embarazos únicos; en el 0.3% de ellos ($n = 203$) se identificaron anomalías uterinas. Las mujeres de ambos grupos fueron similares en términos de la edad, del número de embarazos y de la prevalencia de preeclampsia y diabetes gestacional. En cambio, el antecedente de PPT y de parto de un feto muerto fue más frecuente en las pacientes del grupo A. La raza negra fue más frecuente en las enfermas del grupo B quienes también tuvieron un mayor número de hijos.

El útero bicorne fue la anomalía anatómica encontrada con mayor frecuencia ($> 50\%$ de los casos) en tanto que el útero unicornio fue la anomalía menos común. Aunque sólo el 13% de las pacientes presentó útero didelfo, el trastorno fue el que se asoció más frecuentemente con PPT antes de la semana 34 y de la semana 37.

La presencia de alguna anomalía anatómica uterina aumentó en 7 veces el riesgo de PPT antes de la semana 34 (*odds ratio* ajustado [ORa]: 7.4; intervalo de confianza (IC) del 95%: 4.8 a 11.4; $p < 0.01$) y en casi 6 veces el riesgo de PPT antes de las 37 semanas de embarazo (ORa: 5.9; IC 95%: 4.3 a 8.1; $p < 0.01$), respecto de las mujeres con útero normal y después de excluir a las pacientes con antecedentes de PPT y de considerar la raza y la historia de preeclampsia. Las anomalías uterinas aumentaron en 3 veces el riesgo de ruptura prematura de membranas (RR: 3.0; IC 95%: 1.8 a 5.0) en los modelos con ajuste (ORa: 3.2; IC 95%: 1.8 a 5.6; $p < 0.01$), respecto de las enfermas del grupo B.

Las malformaciones anatómicas incrementaron el riesgo de presentación pelviana ([PP], ORa: 8.6; IC 95%: 6.2 a 12.0; $p < 0.01$), de parto por cesárea en embarazos sin PP (ORa: 2.6; IC 95%: 1.7 a 4.0; $p < 0.01$), de placenta previa (OR: 5.8; IC 95%: 2.2 a 15.3; $p < 0.01$) y de desprendimiento placentario (ORa: 3.1; IC 95%: 1.1 a 8.3; $p < 0.01$). En comparación con las pacientes multíparas, las enfermas nulíparas con anomalías uterinas tuvieron un mayor riesgo de PPT antes de las semanas 34 y 37 de gestación. Se identificaron tres casos de parto de un feto muerto en el grupo A (1.6%) en comparación con 668 casos en el grupo B (1%; RR: 1.5; IC 95%: 0.5 a 5.0; $p = 0.40$). La frecuencia de restricción del crecimiento intrauterino fue mayor entre las pacientes del grupo A (ORa = 2.0; $p < 0.01$).

Discusión

Según los hallazgos del presente estudio, las anomalías anatómicas uterinas aumentan considerablemente el riesgo de PPT, ruptura prematura de membranas, PP y parto por cesárea. La probabilidad de placenta previa, de desprendimiento de placenta y de restricción del crecimiento intrauterino también fue sustancialmente mayor en estas enfermas, en concordancia con los resultados referidos previamente por otros grupos.

Sin embargo, añaden los expertos, los hallazgos de los trabajos anteriores son difíciles de comparar e interpretar por cuestiones metodológicas, especialmente por la falta de ajuste

según diversas variables de confusión, tal como se realizó en la presente ocasión.

El mayor riesgo de restricción del crecimiento intrauterino se observó incluso en el modelo de variables múltiples; algunos grupos sugirieron que los trastornos en el flujo sanguíneo y la menor masa muscular serían las principales causas. Una revisión de 20 estudios que evaluaron las consecuencias del útero unicornio sobre la evolución del embarazo también reveló una asociación entre las anomalías uterinas anatómicas y la restricción del crecimiento intrauterino. Más aun, para estas enfermas, el *American Congress of Obstetrics and Gynecology* recomienda ecografías seriadas para determinar el crecimiento del feto. En el presente estudio, el trastorno anatómico más común fue el útero bicorne, seguido del útero tabicado.

La amplia muestra analizada es una de las principales ventajas del estudio, sobre todo si se tiene en cuenta que los trastornos uterinos congénitos son relativamente infrecuentes. Además se dispuso de información demográfica y clínica completa, de manera tal que se pudieron evaluar numerosos factores de confusión. La principal limitación del estudio tiene que ver con el hecho de que las anomalías uterinas se identificaron con ecografía y no con resonancia magnética nuclear, el método diagnóstico estándar; otras desventajas fueron el diseño retrospectivo y la ausencia de datos sobre el seguimiento en el 7% de las enfermas.

En conclusión, el estudio confirma que las anomalías congénitas uterinas aumentan considerablemente el riesgo de PPT, de presentación pelviana, de parto por cesárea y de restricción del crecimiento intrauterino. Los hallazgos tienen gran importancia en términos de prevención y para el asesoramiento adecuado de las pacientes, señalan por último los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/127165

6 - Consecuencias de las Metástasis Ocultas sobre la Supervivencia en el Cáncer de Mama con Ganglios Negativos

Weaver D, Ashikaga T, Wolmark N

University of Vermont College of Medicine, Burlington; University of Pittsburgh Graduate School, Pittsburgh, EE.UU.

[Effect of Ocult Metastases on Survival in Node-Negative Breast Cancer]

New England Journal of Medicine 364(5):412-421, Feb 2011

La presencia de metástasis ocultas representa un factor predictivo independiente de evolución en las pacientes con cáncer de mama y biopsias iniciales negativas de los ganglios centinela. Sin embargo, la magnitud del efecto a los 5 años es escasa, motivo por el cual el estudio más exhaustivo de los ganglios centinela no parece ser un abordaje razonable.

Ya desde 1948 se sabe que el análisis rutinario de los ganglios linfáticos no es suficiente para descartar metástasis en el cáncer de mama, motivo por el cual en las últimas décadas se prestó particular atención a las metástasis ocultas, aquellas que no se observan inicialmente pero que se ponen de manifiesto con estudios adicionales.

El *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B-32 evaluó la utilidad de la biopsia exclusiva del ganglio centinela (GC) en comparación con la disección axilar completa (DAC), en términos de la supervivencia global y del control local y regional de la enfermedad. De hecho, los GC

tienen 4.3 veces más probabilidad de presentar metástasis y 12.3 veces más riesgo de presentar metástasis ocultas en comparación con otros ganglios.

Los estudios retrospectivos de metástasis ocultas tienen limitaciones importantes, esencialmente relacionadas con la falta de aplicación de procedimientos estandarizados para el análisis de los ganglios y por la exclusión heterogénea de las pacientes con metástasis macroscópicas (depósitos > 2 mm en la mayor dimensión). Por el contrario, el B-32 fue un trabajo prospectivo que aplicó un abordaje anatomopatológico sistemático para la evaluación del GC y que excluyó las enfermas con metástasis macroscópicas. Por ende, la investigación brindó una excelente oportunidad para conocer la evolución global de los cánceres asociados con micrometástasis y con acúmulos de células neoplásicas (ACN), sin sesgo asociado con el tratamiento.

Pacientes y métodos

En el B-32, las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a biopsia del GC con DAC inmediata o a biopsia del GC exclusivamente. En el proceso de aleatorización se tuvieron en cuenta la edad de las enfermas (49 años o menos y 50 años o más), el tamaño del tumor (2 cm o menos; 2.1 a 4 cm y 4 cm o más) y la cirugía programada (lumpectomía o mastectomía). Las pacientes con GC positivos también fueron sometidas a DAC. Las variables primarias del estudio fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre las enfermas con GC negativos. La mortalidad relacionada con el cáncer y la enfermedad a distancia fueron parámetros secundarios de análisis. El análisis anatomopatológico incluyó cortes de 2 mm y tinción con hematoxilina y eosina. En las muestras sospechosas se realizó análisis inmunohistoquímico para la detección de citoqueratina.

Todas las muestras con resultados negativos fueron enviadas a la Universidad de Vermont para estudios adicionales en cortes 0.5 y 1 mm más profundos, un abordaje que permitiría detectar todas las metástasis ocultas de más de 1 mm en su mayor dimensión e identificar el porcentaje de metástasis ocultas de menos de 1 mm, presentes en los GC inicialmente considerados negativos (objetivo del presente estudio anatomopatológico). Se aplicaron las definiciones del *American Joint Committee on Cancer*: ACN (≤ 0.2 mm), micrometástasis (> 0.2 mm a ≤ 2 mm) y macrometástasis (> 2 mm).

Las variables primarias de análisis –SG, SLE e intervalo libre de enfermedad a distancia– se evaluaron con curvas de Kaplan-Meier; las comparaciones entre las pacientes con metástasis ocultas y sin metástasis ocultas se realizaron con pruebas de orden logarítmico. Mediante modelos de Cox se estimaron los *hazard ratio* (HR) de metástasis ocultas, según diversas variables: edad (≤ 49 e ≥ 50 años), raza, tamaño del tumor (≤ 2.0 cm; 2.1 a 4.0 cm y ≥ 4.1 cm), tipo de cirugía (lumpectomía o mastectomía), quimioterapia y radioterapia y grupo de estudio (biopsia del GC más DAC o sólo biopsia del GC). Las interacciones entre el tamaño de las metástasis ocultas y las variables clínicas se determinaron con pruebas de Kruskal-Wallis. Los índices de supervivencia libre de eventos se compararon con pruebas de Fisher.

Resultados

Un total de 5 611 pacientes con cáncer de mama invasivo y ausencia clínica de metástasis ganglionares fue asignado a biopsia del GC más DAC o a biopsia únicamente. En el 71.1% de los casos (n = 3 989), el estudio inicial del GC no reveló metástasis. El análisis anatomopatológico adicional se realizó en 1 927 pacientes del grupo de biopsia del GC más DAC y en 1 960 enfermas sometidas únicamente a biopsia del GC. Se

dispuso de información sobre la evolución para 3 884 pacientes: 637 presentaron eventos; 302 mujeres fallecieron y 120 enfermas murieron como consecuencia del cáncer de mama.

Se detectaron metástasis ocultas en el 15.9% de las pacientes: 11.1% mostró ACN, 4.4% tuvo micrometástasis y 0.4% presentó macrometástasis.

Entre las pacientes con metástasis ocultas se comprobó una disminución significativa de la SG ($p = 0.03$), de la SLE ($p = 0.02$) y del intervalo libre de enfermedad a distancia ($p = 0.04$). Los HR sin ajuste para la mortalidad, para cualquier tipo de eventos y para la enfermedad a distancia fueron de 1.37, 1.27 y 1.29, respectivamente. En el mismo orden, los HR ajustados fueron de 1.40 (intervalo de confianza [IC] 95%: 1.05 a 1.86); 1.31 (IC 95%: 1.07 a 1.60) y 1.30 (IC 95%: 1.02 a 1.66).

Las curvas de Kaplan-Meier revelaron índices de SG a los 5 años de 94.6%, de SLE de 86.4% y de intervalo libre de enfermedad a distancia de 89.7% en las mujeres en quienes se encontraron metástasis ocultas, en comparación con 95.8%, 89.2% y 92.5%, respectivamente, en las pacientes sin metástasis ocultas.

Los HR ajustados de mortalidad, de cualquier evento y de enfermedad a distancia para la detección de ACN (respecto de la no detección) fueron de 1.27, 1.18 y 1.19, respectivamente, en tanto que los HR ajustados respectivos para las micrometástasis o las macrometástasis (respecto de la no detección) fueron de 1.60, 1.38 y 1.41. Al excluir de los modelos de Cox a las 14 mujeres con macrometástasis ocultas, los resultados prácticamente no se modificaron. Las metástasis más pequeñas se asociaron con los efectos menores; los HR para la mortalidad fueron de 1.38 en las pacientes con ACN y de 1.91 en las enfermas con micrometástasis o macrometástasis, respecto de las mujeres sin enfermedad metastásica.

Entre las pacientes sin metástasis ocultas se produjeron 14 recurrencias regionales (0.4%) y 94 recidivas a distancia (2.9%); los números y porcentajes respectivos en las enfermas con metástasis ocultas fueron 7 (1.1%) y 23 (3.7%). La supervivencia global libre de enfermedad fue significativamente mayor en las mujeres en quienes no se detectaron metástasis ocultas (2 751 de 3 268, [84.2%]; IC 95%: 82.9 a 85.4) en comparación con las enfermas en quienes se encontraron metástasis ocultas (496 de 616, [80.5%]; IC 95%: 77.2 a 83.6; $p = 0.03$).

Discusión

En el presente análisis se evaluaron los efectos de las metástasis ocultas en los GC, sobre la SG y la SLE. El tratamiento de las enfermas se basó en los hallazgos del estudio estándar de los GC, el cual no incluyó sistemáticamente inmunohistoquímica ni análisis de los niveles tisulares más profundos. Los hallazgos sugieren que el compromiso ganglionar, en el cáncer de mama, es un factor pronóstico independiente con HR ajustados y sin ajuste superiores a 1 para la mortalidad, la aparición de cualquier tipo de eventos y la enfermedad a distancia. El riesgo conferido por la presencia de ACN fue inferior en comparación con el asociado con las micrometástasis.

Las diferencias entre las pacientes con metástasis ocultas y sin metástasis ocultas en las estimaciones a los 5 años de la SG (diferencia entre los grupos de 1.2%), de la supervivencia libre de enfermedad (diferencia de 2.8%) y del intervalo libre de enfermedad a distancia (diferencia de 2.8%) fueron estadísticamente significativas pero de escasa magnitud. En este sentido, añaden los autores, se requieren más estudios a largo plazo, especialmente en las mujeres con tumores que expresan receptores hormonales.

La presencia de metástasis ocultas no predijo la recurrencia tumoral; 138 de las 3 884 pacientes (3.6%) presentaron

recidivas regionales o a distancia como primeros eventos y sólo 30 de ellos (21.7%) se produjeron en pacientes con metástasis ocultas. Por el contrario, 496 de 616 enfermas con metástasis ocultas (80.5%) estaban vivas y libres de enfermedad, de manera tal que la identificación de metástasis ocultas no sería un factor clínicamente relevante para las pacientes con cáncer de mama de reciente diagnóstico en quienes está recomendada la terapia sistémica sobre la base de las características del tumor primario.

Cuando se compararon las mujeres sometidas exclusivamente a biopsia del GC, con metástasis ocultas o sin ellas, las diferencias también fueron leves (diferencia de 0.5% para la evolución libre de eventos y de 1.3% para la recurrencia local y a distancia). En opinión de los expertos, estas mínimas diferencias no parecen justificar cambios en el abordaje clínico recomendado actualmente. Sin embargo, los hallazgos son clínicamente muy importantes, ya que la biopsia del GC es una práctica ampliamente difundida, como alternativa a la DAC. La presente investigación no sugiere desventajas importantes para las mujeres sometidas a biopsia del GC exclusivamente, en comparación con aquellas en las que también se realiza DAC.

La prevalencia de metástasis ocultas en este trabajo fue de 15.9%, similar a la referida por otros grupos, de 9% a 33% y a la encontrada en el estudio preliminar que motivó la presente investigación (11.5%). La presencia de metástasis ocultas se asoció con una evolución desfavorable, tal como ocurrió en los análisis globales recientes; no obstante, los HR obtenidos en la presente investigación fueron inferiores. El seguimiento de 3 884 enfermas (616 de ellas con metástasis ocultas) durante una mediana de más de 95 meses es una ventaja indudable del presente estudio.

La detección de metástasis ocultas se asoció significativamente con la edad por debajo de los 50 años, con los tumores de más de 2 cm y con la planificación de mastectomía, hallazgos que no sorprenden si se tiene en cuenta que la mastectomía se indica cuando los tumores son de mayor tamaño, que las mujeres más jóvenes tienen con mayor frecuencia lesiones más grandes y menos diferenciadas y que el tamaño tumoral se correlaciona fuertemente con la presencia o ausencia de metástasis ocultas. Sin embargo, en el presente estudio se detectaron metástasis ocultas tanto en pacientes con evolución favorable como adversa, una situación que pone aun más de manifiesto la relación impredecible entre la prevalencia, el tratamiento y la evolución.

En opinión de los expertos, y tal como lo ha sugerido el *American College of Surgeons Oncology Group*, los hallazgos de la investigación no justifican estudios adicionales (de cortes más profundos o inmunohistoquímica) de los GC.

Cabe destacar que ningún tipo de análisis es capaz de detectar todas las metástasis ocultas. Los datos en conjunto sugieren que las ACN y las micrometástasis, sea cual fuese el material en el cual se detectan, tienen menos significado pronóstico que las macrometástasis. Las metástasis ocultas pequeñas en los GC representan un factor predictivo independiente de supervivencia global, de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia libre de enfermedad a distancia; la edad y el tamaño del tumor son algunos de los factores que influyen en la detección de metástasis ocultas. El tratamiento atenúa considerablemente el valor pronóstico de estas lesiones. Aunque la magnitud de las diferencias evolutivas a los 5 años, entre las enfermas con metástasis ocultas y sin ellas, fue pequeña (1% a 3%), se requieren estudios a más largo plazo para establecer conclusiones definitivas.

7 - Normogramas de los Niveles de Hormona Antimülleriana Relacionados con la Edad en una Población de Mujeres Infértiles: Un Estudio Multicéntrico

Almog B, Shehata F, Tulandi T

McGill University, Montreal, Canadá

[Age-Related Normograms of Serum Antimüllerian Hormone Levels in a Population of Infertile Women: A Multicenter Study]

Fertility and Sterility 95(7):2359-2363, Jun 2011

Se presentan normogramas de los niveles de hormona antimülleriana según la edad de las mujeres infértiles sin síndrome de ovarios poliquísticos.

La hormona antimülleriana (HAM) es miembro de la superfamilia del factor transformador del crecimiento beta que en las mujeres se sintetiza en la células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales pequeños. La HAM es un buen indicador de reserva ovárica y fertilidad potencial. Al respecto, en diversos estudios se demostró el papel de la HAM para predecir la respuesta ovárica cuantitativa y cualitativa con las técnicas de reproducción asistida (TRA). La HAM también puede utilizarse como un marcador de insuficiencia ovárica, síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ), síndrome de hiperestimulación ovárica y menopausia. La fertilidad declina con la edad y el envejecimiento ovárico se caracteriza por una disminución gradual en la cantidad y calidad de los ovocitos.

En diversas investigaciones se señaló a la HAM como un marcador potencial de la reserva ovárica y, por ende, de la edad reproductiva ovárica. Esto es importante para individualizar los tratamientos y brindar un pronóstico; más aun en las mujeres que retrasan la procreación. El objetivo de este estudio fue elaborar normogramas según la edad de los niveles de HAM en las mujeres infértiles sin SOPQ.

Materiales y métodos

Se incluyeron 3 871 mujeres infértiles atendidas en 15 centros de salud reproductiva académicos, principalmente de Europa y Norteamérica. Las muestras de sangre para la determinación del nivel de HAM se obtuvieron el día 3 del ciclo. Se excluyeron 1 101 casos con SOPQ y quedaron para el análisis 2 770 casos.

Los autores crearon una base de datos con el sistema Excel con información de los 15 centros reproductivos referida a la edad de las mujeres, el recuento de folículos antrales (RFA), los niveles basales (día 3) de estradiol (E2), FSH, LH y HAM. Los niveles de HAM fueron medidos por ensayo inmunoenzimático (ELISA) con dos equipos: *Immunotech-Beckman Coulter* (IBC, n = 1 550) o *Diagnostic System Laboratories* (DSL, n = 1 220). Se utilizó el método LMS para construir el mejor modelo para las curvas de percentilos de HAM por edad. Para cada edad se aplicaron siete percentilos empíricos (3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97). Para evaluar los efectos independientes de la edad, el RFA, la FSH y el tipo de equipo, para la medición de HAM se aplicó un análisis de regresión multivariado. La normalidad de la distribución de los datos se evaluó con la prueba de Shapiro Wilk. Dado que los datos no tuvieron distribución normal, las diferencias en los niveles de HAM, FSH y el RFA por edad se analizaron con la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba de la U de Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

En la Tabla 1 se presenta el normograma por edad de los niveles de HAM, con los percentilos 3 a 97. Se encontró que las curvas de HAM por edad para los percentilos 3 a 50

mostraron una relación lineal; mientras que las curvas para los percentilos 75 y 97 siguieron una relación cúbica. Hubo diferencias significativas en las concentraciones de HAM, FSH y el RFA en las mujeres entre 24 y 33 años, 34 a 38 años y de 39 años o más. La correlación entre la HAM y la edad fue significativa ($p < 0.002$, $r = -0.15$), aunque con un bajo coeficiente de correlación.

Los coeficientes de correlación más altos se observaron entre la edad y el RFA ($r = 0.24$, $p < 0.01$) y la FSH ($r = -0.19$, $p < 0.01$). En el análisis de regresión lineal multivariado, las variables que se asociaron independientemente con el nivel de HAM fueron en orden: el RFA, el nivel de FSH, el tipo de equipo para medir la HAM y la edad. Con regresión lineal, se encontró que los valores de HAM fueron diferentes entre los equipos IBC y DSL, con resultados 0.4 ng/ml más altos con el IBC. El porcentaje de mujeres con un muy bajo nivel de HAM (< 0.35 ng/ml) varió entre el 2.9% en las menores de 24 años a más del 40% en aquellas mayores de 44 años, lo cual indica una disminución de la fertilidad con el aumento de la edad.

Discusión y conclusión

Recuerdan los autores que el nivel de HAM es un potencial predictor de menopausia, poca reserva ovárica e insuficiencia ovárica prematura. A diferencia de la FSH, las concentraciones de HAM, son independientes del momento del ciclo menstrual. Los normogramas de percentilos de HAM elaborados en mujeres infértiles sin SOPQ mostraron que las curvas de HAM por edad para los percentilos 3 a 50 siguieron una relación lineal; mientras que las curvas entre los percentilos 75 y 97 siguieron una relación cúbica. Si se aplica el enfoque de que una medición sirve como pesquisa y que una serie de mediciones como signo de alerta, puede decirse por ejemplo que una medición aislada de HAM en el percentilo 3 en una mujer de 25 años indica una baja respuesta ovárica; mientras que una en el percentilo 97 en una mujer de 40 años señala lo contrario. Una serie de mediciones de HAM en una mujer de 30 años con niveles primero en el percentilo 90, luego en el 50 y por último en el 25, indica una declinación rápida de la fertilidad.

Los normogramas elaborados pueden tener aplicación para la predicción y prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica y para individualizar las dosis de gonadotropinas. Se excluyeron las mujeres con SOPQ debido a que presentan niveles superiores de HAM (tres veces más altos) y mayores RFA que aquellas sin esta enfermedad y su incorporación provocaría una desviación significativamente superior de los resultados y curvas de percentilos. La población estudiada tampoco incluyó mujeres fértiles normales y es posible que sus niveles de HAM no sean los mismos y sigan un normograma diferente. Es necesario realizar estudios que comparen los niveles de HAM entre ambas poblaciones.

Los niveles de HAM se asociaron independientemente con las siguientes variables en este orden: RFA, nivel de FSH, tipo de equipo para la determinación de HAM y la edad. Actualmente hay dos ensayos para la medición de la HAM: IBC y DSL y las diferencias entre ambos se deben a los distintos anticuerpos, con discrepancias en la sensibilidad. En esta investigación la diferencia entre los dos ensayos fue de 0.4 ng/ml a 0.5 ng/ml. En concordancia con publicaciones previas, los resultados de HAM obtenidos por el equipo IBC fueron superiores en comparación con el DSL.

Las pruebas disponibles actualmente para determinar la reserva ovárica como los niveles de HAM se diseñaron para predecir la probabilidad de responder a la estimulación ovárica controlada y se consideran superiores para evaluar la reserva ovárica funcional. No obstante, tanto los niveles de HAM como de RFA si bien se relacionaron con los resultados del tratamiento y el logro de un embarazo, no predicen

la calidad de los ovocitos. Por ello, no debe excluirse a las parejas de las TRA sobre la base de estas pruebas solamente. Las mujeres con pruebas de reserva ovárica que indican un deterioro significativo en su reserva folicular pueden mantener su capacidad para concebir naturalmente o luego de un tratamiento de fertilidad, aunque se les debe advertir que sus probabilidades son inferiores en comparación con las mujeres de similar edad con mejores resultados en dichas pruebas.

Como limitaciones de la investigación se señalan su diseño transversal y la ausencia de datos que correlacionen los niveles de HAM con la respuesta a la estimulación ovárica controlada, el embarazo espontáneo y los desenlaces clínicos de las TRA. Es necesaria la realización de estudios longitudinales para validar el normograma elaborado.

En conclusión, los normogramas elaborados según edad en las mujeres infértiles sin SOPQ mostraron que las curvas de HAM por edad para los percentilos 3 a 50 siguen una relación lineal; mientras que para los percentilos 75 a 97 una relación cúbica. Estos normogramas pueden constituir una norma de referencia para los médicos que atienden mujeres con infertilidad; aunque es necesaria su validación con estudios longitudinales.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/131477

8 - Comparación de la Eficacia y Seguridad del Régimen de Dosis Tituladas de Misoprostol Oral y el Régimen Oral Convencional para la Maduración Cervical y la Inducción del Parto

Thaisomboon A, Russameecharoen K, Changnoi A y colaboradores

Mahidol University, Bangkok, Tailandia

[Comparison of the Efficacy and Safety of Titrated Oral Misoprostol and a Conventional Oral Regimen for Cervical Ripening and Labor Induction]

International Journal of Gynecology & Obstetrics 113(1): 13-16, Abr 2011

El misoprostol por vía oral es efectivo para alcanzar la maduración cervical e inducir el parto; no obstante, se desconoce su régimen óptimo de administración. El presente trabajo demuestra que el régimen convencional es tan efectivo como el régimen de dosis tituladas pero, comparado con este último, el convencional presenta menor incidencia de taquisistolia y requiere menor dosis total.

La inducción del parto está indicada en determinadas situaciones, tales como embarazo postérmino, preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino y diabetes mellitus gestacional. Una inducción exitosa da como resultado un parto vaginal. Sin embargo, cuando se lleva a cabo en una paciente que cuenta con condiciones desfavorables del cuello uterino puede terminar en un parto por cesárea.

La oxitocina intravenosa es uno de los métodos médicos más utilizados para la inducción del parto. Su éxito depende de las condiciones del cuello uterino al comienzo de la inducción, ya que la droga estimula la actividad del miometrio pero no afecta la maduración cervical. Por lo tanto, también se suelen utilizar preparaciones de prostaglandinas debido a que tienen efecto tanto sobre la contractilidad miométrica como sobre la maduración cervical.

Existen dos tipos de preparaciones de prostaglandinas que pueden emplearse en la inducción del parto, la dinoprostona y el misoprostol. A diferencia del misoprostol, la dinoprostona

es cara y requiere refrigeración continua. Debido a estas desventajas de la dinoprostona, el misoprostol ha sido propuesto como una alternativa válida para la inducción del parto, a pesar de sus posibles efectos adversos (molestias gastrointestinales, taquisistolia uterina, hemorragia posparto y, lo más grave, ruptura uterina).

Diversos ensayos controlados y aleatorizados han comparado varios regímenes de administración de misoprostol para la inducción del parto con el fin de investigar la dosis y vía de administración más exitosa para lograr un parto vaginal y con la menor cantidad de efectos adversos. Comparado con la vía vaginal, la vía oral es de más fácil administración, se asocia menos con la taquisistolia uterina y presenta una mayor aceptabilidad entre las pacientes embarazadas.

Un estudio previo halló que un régimen de dosis tituladas de misoprostol oral para la inducción del parto se asoció con menor incidencia de hiperestimulación uterina y menor tasa de cesáreas en pacientes con cuello desfavorable. Sin embargo, se debe tener presente que en dicho estudio el mencionado régimen por vía oral fue comparado con la vía vaginal. En cambio, el presente estudio tuvo por objetivo comparar la eficacia y seguridad del régimen de dosis tituladas de misoprostol oral y la del régimen oral convencional, indicados ambos para la maduración cervical y la inducción del parto.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio aleatorizado a doble ciego del que participaron mujeres de 18 años o más con un embarazo de feto único, de término, y con indicación obstétrica o médica para inducción del parto. Como criterios de inclusión adicionales se consideró la presentación cefálica, una frecuencia cardíaca fetal (FCF) normal y un cuello uterino desfavorable (puntaje de Bishop menor de 5). Los siguientes fueron considerados criterios de exclusión: más de tres partos; enfermedad cardíaca, renal o hepática materna grave; hipersensibilidad al misoprostol o a derivados de prostaglandinas; cicatriz uterina previa; peso fetal estimado en más de 3 500 g; patrón anormal de FCF; contraindicaciones para el parto vaginal; sospecha de desprendimiento de placenta con un patrón de FCF anormal; hemorragia vaginal; ruptura de membranas; dilatación cervical de 3 cm o más, y presencia de tres o más contracciones uterinas cada 10 minutos.

Las participantes fueron divididas aleatoriamente en dos grupos: un grupo recibió el régimen oral de dosis tituladas, mientras que el otro recibió el régimen oral convencional. Las pacientes del primer grupo recibieron una unidad basal de 20 ml de solución de misoprostol (1 µg/ml) cada hora hasta obtener un cuello uterino más favorable (puntaje de Bishop de 6 o más), hasta que se iniciara el trabajo de parto (dilatación cervical de 3 cm o más) o hasta que se produjeran contracciones uterinas adecuadas (3 o más contracciones en 10 minutos). Si ninguna de estas condiciones era alcanzada luego de las primeras cuatro dosis, la dosis se duplicaba a 40 µg por hora. A continuación, las pacientes continuaban con este régimen hasta que se lograra alguna de las condiciones antes descritas o hasta alcanzar un máximo de ocho dosis.

Por su parte, las mujeres tratadas con el régimen convencional recibieron 50 µg de solución de misoprostol por vía oral cada 4 horas hasta que se alcanzara un cuello uterino más favorable, comenzara el trabajo de parto o se produjeran contracciones uterinas adecuadas.

Los principales resultados evaluados fueron los siguientes: la tasa de éxito de maduración cervical dentro de las 12 horas de comenzada la inducción; el intervalo desde la primera dosis de misoprostol hasta el logro de un cuello uterino más favorable o hasta el comienzo del trabajo de parto y, por último,

la dosis total de misoprostol. Los resultados secundarios que se tomaron en cuenta fueron el tiempo transcurrido entre la primera dosis de misoprostol y el parto vaginal, el porcentaje de mujeres con parto vaginal dentro de las 12 y 24 horas luego del comienzo de la inducción, la incidencia de taquisistolia o de patrón anormal de FCF, la tasa de mujeres que recibieron oxitocina, el porcentaje de cesáreas realizadas y los resultados neonatales desfavorables (definidos por un puntaje de Apgar menor de 7 al minuto y a los 5 minutos o por el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatal).

Por último, la falla en la maduración cervical fue definida por la ausencia de un cuello uterino más favorable o la ausencia de trabajo de parto luego de 12 horas desde la primera dosis de misoprostol, o por una dosis máxima acumulada de 400 µg.

Resultados

Un total de 64 pacientes participaron del estudio, las cuales fueron divididas aleatoriamente en dos grupos. Un grupo recibió misoprostol oral con dosis tituladas, mientras que el otro fue medicado con el régimen convencional de misoprostol oral.

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la edad materna, el peso corporal, la edad gestacional, el número de partos, las condiciones del cuello uterino previo a la inclusión en el estudio, o la indicación de la inducción. Sólo se halló diferencia en la talla materna.

En relación con los principales resultados evaluados, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos, excepto por el hecho de que se utilizó una dosis total de misoprostol más alta en las pacientes del grupo en que se utilizó la droga con dosis tituladas en comparación con las medicadas con el régimen convencional. Con respecto a los resultados secundarios, se produjo una taquisistolia uterina en el 25% de las pacientes del primer grupo comparado con un 6.3% del segundo. Asimismo, el intervalo promedio desde la primera dosis hasta el parto vaginal fue de 21.2 ± 8.1 horas y de 18.8 ± 9.2 horas, respectivamente, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Por último, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos en el porcentaje de mujeres con parto vaginal dentro de las 12 y las 24 horas de inducción, ni tampoco en la tasa de pacientes que recibieron oxitocina, en la tasa de partos por cesárea, en las indicaciones para la inducción, en los resultados neonatales, en los efectos adversos o en las complicaciones.

Discusión y conclusión

Numerosos estudios han demostrado la eficacia del misoprostol en la maduración cervical y en la inducción del parto utilizando diferentes vías de administración. Sin embargo, aún no existen conclusiones definitivas acerca de la dosis óptima o de la mejor vía de administración. Es por eso que el presente trabajo tuvo por objetivo comparar la eficacia y seguridad del misoprostol oral con dosis tituladas en cada hora con la del régimen convencional de administración cada 4 horas.


Salvo por la talla materna, la información demográfica no mostró diferencias significativas entre ambos grupos en estudio. Sin embargo, es improbable que esta característica tenga algún efecto sobre la maduración cervical o la inducción del parto, por lo que puede ser descartada.

Por otra parte, el estudio demostró que la dosis total promedio de misoprostol utilizada por el grupo que recibió el régimen de dosis tituladas fue significativamente mayor que la del grupo convencional, aunque ambos grupos presentaron la misma eficacia clínica. Si bien se desconoce el nivel terapéutico necesario para lograr la maduración cervical, los autores sugieren que las primeras cuatro dosis (20 µg/h) de misoprostol en el grupo de dosis tituladas pudieron no haber

alcanzado dicho nivel terapéutico, lo que daría como resultado una mayor dosis total utilizada y una mayor incidencia de taquisistolia en ese grupo.

De hecho, la incidencia de taquisistolia uterina fue significativamente más alta en el grupo medicado con dosis tituladas. En este sentido, se sugiere que la dosis de misoprostol oral administrada podría tener una influencia directa sobre los resultados, tanto maternos como neonatales. Por lo tanto, se requieren más estudios para determinar cuál es el régimen óptimo de administración del misoprostol oral para alcanzar la maduración cervical.

En conclusión, el régimen convencional de misoprostol oral (50 µg cada 4 horas) es tan efectivo como el régimen de dosis tituladas (20 µg cada hora en las primeras 4 dosis; luego, 40 µg por hora) para la maduración cervical y la inducción del parto, además de que se asocia con menor requerimiento de dosis de misoprostol y con menor incidencia de taquisistolia uterina.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/127256

9 - La Eficacia de la Terapia Hormonal para la Osteoporosis en Adolescentes de Sexo Femenino después de un Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas: Un Estudio Longitudinal

Kodama M, Komura H, Ida S

Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, Japón

[Efficacy of Hormone Therapy for Osteoporosis in Adolescent Girls after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Longitudinal Study]

Fertility and Sterility 95(2):731-735, Feb 2011

El trasplante de células madre hematopoyéticas se asocia con una disminución de la densidad mineral ósea. En las adolescentes ésta puede mejorarse mediante la terapia hormonal.

Las enfermedades malignas en la infancia pueden derivar en osteopenia en el 8% al 23% de los casos. Las neoplasias hematológicas son las más frecuentes en esta población y su tratamiento incluye tratamientos inmunosupresores, corticoides y hasta trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).

La preparación para el TCMH comprende la irradiación corporal total (ICT) y quimioterapia con agentes alquilantes, que pueden provocar osteopenia. El trasplante además se asocia con internaciones prolongadas, inactividad y deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a la radioterapia craneal (RTC), todos factores que también se asocian con osteopenia. El esquema de acondicionamiento puede inducir hipogonadismo en adolescentes.

La mineralización ósea se produce dentro de los dos años de la menarca para alcanzar los niveles máximos de masa ósea; por ende, el hipogonadismo en los adolescentes altera el proceso de mineralización, así como las características sexuales secundarias por la deficiencia de estrógenos; todo esto también produce osteopenia, y finalmente, osteoporosis a edades tempranas.

Si bien diversos estudios analizaron la densidad mineral ósea (DMO) después del TCMH, pocos se refirieron el efecto de terapias hormonales (TH) en casos de hipogonadismo. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de la

TH sobre la DMO en niñas adolescentes con diagnóstico de hipogonadismo posterior al TCMH.

Materiales y métodos

Se seleccionaron 28 adolescentes de sexo femenino derivadas del Departamento de Gastroenterología y Endocrinología al Departamento de Ginecología del *Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health*, entre el 1 de marzo de 1998 y el 31 de julio de 2007 por niveles elevados de hormona foliculoestimulante (FSH), dos años después de un TCMH. Todos los casos fueron tratados con TH y seguidos hasta el 31 de octubre de 2008.

La DMO se evaluó anualmente mediante absorciometría de energía dual de rayos X (DEXA) en columna lumbar (L2-L4). La DMO se expresó en puntaje Z. La DMO se definió por la cantidad de hueso mineralizado por unidad de superficie. Por ello, la DMO por DEXA podría confundirse con el espesor óseo. Las pacientes con una altura menor que la media para su edad tienen huesos relativamente pequeños y finos, por lo que su DMO puede subestimarse. En estos casos es más precisa la determinación de la DMO volumétrica (DMOV; g/cm³), la cual se utilizó en este estudio.

Las definiciones de osteopenia y osteoporosis según la Organización Mundial de la Salud, se basan en el puntaje T (osteoporosis: menor de -2.5; osteopenia: menor de -1 y mayor o igual a -2.5), pero al tratarse de una población adolescente las definiciones se basaron en el puntaje Z, correspondiendo la osteoporosis a menor de -2 y la osteopenia a menor de -1 y mayor o igual a -2.

En las pacientes con amenorrea primaria al momento de la TH, se indicaron estrógenos conjugados equinos en dosis de 0.125 mg/d, la cual se aumentó cada 2 o 3 meses hasta alcanzar aproximadamente 0.625 mg/d al año, cuando se las pasaba a la terapia de Kaufmann. Las pacientes con amenorrea secundaria comenzaron directamente con la terapia de Kaufmann. Esta consiste en la administración oral de 0.625 mg de estrógenos conjugados equinos o 0.72 mg de 17-beta-estradiol mediante sistemas transdérmicos cada 2 días junto con 5 mg/d de acetato de medroxiprogesterona o 4 mg/d de acetato de clormadinona por vía oral, agregados durante los últimos 11 días del ciclo menstrual.

Se determinaron los niveles urinarios de N-telopéptido del colágeno tipo I (NTX) y los valores séricos de osteocalcina (OC) como marcadores del metabolismo óseo.

Las participantes se clasificaron según su respuesta a la TH; una buena respuesta se definió como un aumento de la DMO, y una mala, como un descenso.

Los datos se presentan como medianas \pm desviación estándar (DE). Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Las pacientes fueron sometidas al TCMH a los 10.2 \pm 4.0 años (mediana \pm DE). En 13 casos el TCMH se efectuó antes de los 10 años, y en 15, después de los 10 años. La indicación más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda. Los trasplantes alógenos fueron más frecuentes que los autólogos; 22 pacientes recibieron ICT y tres recibieron RTC. Todas recibieron quimioterapia, y el fármaco más usado fue ciclofosfamida (16 pacientes). Las 18 pacientes que presentaban amenorrea primaria tenían un estadio de Tanner para desarrollo mamario de 1.6 \pm 0.5; para las diez que presentaban amenorrea secundaria éste era de 2.5 \pm 0.5. Tres pacientes recibían otros tratamientos médicos (corticoides: 1; ciclosporina: 1; levotiroxina: 1).

Después de iniciada la TH, las participantes fueron seguidas por 5.7 \pm 2.5 años. La TH se inició 3.8 \pm 3.4 años después del TCMH, a los 15.1 \pm 1.9 años de edad, junto con la primera determinación de la DMO.

La mediana de puntaje Z en la primera evaluación fue de -2.7 \pm 1.1; ninguna paciente tenía una DMO normal. En siete de ellas (25%) se diagnosticó osteoporosis y en 17 (61%), osteopenia; en cuatro casos faltaron datos. La mediana de DMOv fue de 0.20 \pm 0.30 g/cm³. Las pacientes con menos de 10 años al momento del TCMH tenían DMO significativamente más alta que aquellas que tenían más de 10 años (puntaje Z -2.0 y -3.4, respectivamente). Las participantes que recibieron RTC mostraron una DMO significativamente más baja en la primera evaluación que las que no recibieron ese procedimiento (-4.0 y -2.3). La DMOv también fue extremadamente baja (0.16 \pm 0.18 g/cm³); por otro lado, la DMOv de las pacientes que no recibieron RTC fue de 0.20 \pm 0.03 g/cm³. No hubo diferencias significativas en otros factores entre ambos grupos al momento de la primera evaluación densitométrica.

En la última evaluación, la DMO había aumentado significativamente, hasta -2.3 \pm 1.2. En tres pacientes (11%) se hallaron valores normales, en 10 (36%) se halló osteopenia y en 15 (54%), osteoporosis. La DMOv se había elevado hasta 0.23 \pm 0.04 g/cm³.

Se observó una buena respuesta a la TH en 24 pacientes y una mala respuesta en cuatro. El puntaje Z en el grupo con buena respuesta era de -2.4 \pm 1.1 en la primera evaluación y aumentó a -2.0 \pm 1.0. Por otro lado, el puntaje Z en el grupo con mala respuesta fue inicialmente de -3.3 \pm 1.0 y disminuyó a -3.9 \pm 0.8. Salvo la RTC, no se identificaron otros factores que afectasen la respuesta a la TH.

La TH también mejoró las características sexuales secundarias en todas las pacientes; tres reanudaron sus ciclos menstruales; una de éstas concibió, aunque habían recibido tratamientos de preparación con ICT, ciclofosfamida y ciclosporina A.

Los niveles de NTX y OC se determinaron en 17 pacientes. En la evaluación inicial se observaron niveles extremadamente elevados de NTX en 13 de ellas (76%). La continuación de la TH los disminuyó hasta niveles levemente por encima de los normales; sin embargo, se mantuvieron altos en 13 pacientes (76%). La cantidad de pacientes con niveles elevados de OC disminuyó de 9 (53%) a 3 (18%).

Discusión

Diversos estudios ya señalaron los trastornos de la DMO de columna lumbar en pacientes sometidos a TCMH, la cual alcanza los valores mínimos aproximadamente a los 6 meses del procedimiento. Las diferencias entre ellos se relacionan con la edad, el sexo, las enfermedades subyacentes, el tipo de TCMH y los tratamientos de preparación recibidos por las poblaciones analizadas.

En el estudio aquí presentado, la mediana de puntaje Z fue muy baja, lo que podría obedecer a que sólo se incluyeron pacientes de sexo femenino, en las cuales la pérdida de masa ósea posterior al TCMH tiene lugar con mayor frecuencia que en el sexo masculino, y a que la mayoría recibió ICT, y todas presentaban hipogonadismo antes de haber logrado el pico de masa ósea. Diversos trabajos señalaron una recuperación progresiva de la DMO a los 5 a 6 años del TCMH, pero no fue así en el estudio aquí presentado. Las diferencias podrían deberse a las características de las participantes (edad al momento del TCMH y sexo). El grupo sometido al trasplante antes de los 10 años tuvo DMO más altas que el que recibió el trasplante después de los 10 años de edad. Las gónadas fueron más tolerantes a la irradiación y la quimioterapia durante la infancia, por lo que el TCMH en niños más jóvenes produce menos hipogonadismo.

No obstante, todas las participantes de este trabajo tenían hipogonadismo y no se comprende por qué el TCMH afecta menos la DMO en los niños.

La RTC se asoció con hipogonadismo y deficiencia de hormona de crecimiento, y esta última estimula la formación de hueso. Las participantes que recibieron RTC mostraron una DMO mucho menor y con menos respuesta, aunque no se confirmaron niveles disminuidos de hormona de crecimiento.

Aproximadamente la mitad de las participantes tenían niveles iniciales elevados de OC y NTX. En la última evaluación, la proporción de pacientes con OC elevada disminuyó y la de pacientes con NTX elevados se mantuvo; la DMO finalmente aumentó. En la adolescencia, la adquisición de hueso está en desarrollo, y los niveles normales de OC y NTX son mayores que en la adultez; alcanzan los valores de esta hacia los 15 (OC) y 18 (NTX) años. Si bien la proporción de pacientes con NTX elevados no se modificó, sí se observó un descenso en los valores absolutos. Esto sugiere que la TH puede contribuir a ese descenso, y éste puede favorecer el aumento de la DMO a pesar de la normalización de los niveles de OC.

La TH demostró en mujeres posmenopáusicas mejorar la DMO, pero hay pocos datos en mujeres sometidas a TCMH. La respuesta observada en este estudio fue satisfactoria pese a diversos factores, por lo que podría considerarse una opción terapéutica en adolescentes con hipogonadismo después de un TCMH, aunque se desconocen las dosis adecuadas. En este caso se usaron dosis bajas de estrógenos. Estas serían útiles en las pacientes con amenorrea primaria y permitirían caracteres sexuales secundarios. En las pacientes con amenorrea secundaria tal vez sería mejor la terapia de Kaufmann.

Las cuatro pacientes con mala respuesta a la TH tenían DMO muy baja, por lo que podrían ser candidatas a recibir bisfosfonatos, aunque no deberían indicarse en caso de que la paciente desee concebir en el futuro, por su larga vida media en el hueso (> 10 años).

Como conclusión, el hipogonadismo que acompaña una DMO disminuida en pacientes con supervivencia prolongada después de un TCMH es un problema serio. La TH podría resultar eficaz para tratar la pérdida ósea en adolescentes ya que mejora la DMO y facilita la aparición de los caracteres sexuales secundarios. En aquellas que no responden a la TH, se deberán considerar terapias individualizadas.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/131478



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

Novedades seleccionadas

10 - Repercusión Cardiometabólica de los Cambios Epigenéticos en Niños Concebidos Mediante Fertilización Asistida

Batcheller A, Cardozo E, Segars J y colaboradores

Fertility and Sterility 96(6):1306-1311, Dic 2011


Las técnicas de reproducción asistida (TRA) contribuyen a más del 1% de los nacimientos en Estados Unidos. Sin embargo, se ha informado que los niños nacidos en el marco de recursos de fertilización *in vitro* (FIV) se caracterizan por un mayor riesgo de hipertensión, glucemia elevada en ayunas, hipertrigliceridemia, mayor masa grasa e hipotiroidismo subclínico. Estos cambios sutiles podrían deberse a la asociación entre los factores ambientales y las alteraciones cardiometabólicas de la teoría del origen de la salud y la enfermedad durante el desarrollo (hipótesis de Barker). Además, las TRA se han vinculado con cambios en la metilación del ADN y otras alteraciones epigenéticas, las cuales podrían contribuir al mayor riesgo de complicaciones cardiometabólicas en los niños con fenotipo normal que han sido concebidos mediante estas técnicas de medicina reproductiva.

La epigenética hace referencia a las modificaciones del ADN que no alteran la secuencia de bases; el sellado genómico (*imprinting*) es un fenómeno epigenético en el cual la línea germinal es reprogramada con expresión monoalélica de un gen. Tanto la metilación del ADN como la modificación de las histonas son variaciones epigenéticas que dan lugar al sellado genómico, en el cual se reconoce a la gametogénesis como una etapa relevante.

Sobre la base de estos datos, se presentan los resultados de un análisis de la bibliografía disponible en la red Pubmed acerca de los cambios epigenéticos en los individuos concebidos mediante TRA. Se verificó en los estudios con animales que la FIV podría asociarse con alteraciones de los genes con sellado genómico, en comparación con los ejemplares concebidos *in vivo*. Asimismo, en los ensayos con seres humanos se han señalado cambios epigenéticos amplios en la metilación del ADN; entre los genes involucrados en estas alteraciones, se reconocieron aquellos vinculados con la obesidad, las vías de señalización de la insulina y el desarrollo de los adipocitos. En otros modelos se han informado modificaciones en múltiples genes con sellado genómico, por lo cual se especula que el diagnóstico de infertilidad podría explicar las diferencias en estos parámetros entre los niños concebidos *in vivo* y aquellos concebidos mediante FIV.

Por consiguiente, se advierte una creciente cantidad de información en la cual se percibe la repercusión del entorno embrionario en términos del metabolismo, las alteraciones epigenéticas y el potencial de desarrollo. De acuerdo con los resultados de los estudios con animales, la exposición inadecuada al oxígeno se asocia con la producción de especies reactivas de este elemento en las mitocondrias, con alteración del perfil epigenético normal y de la posterior expresión génica. En ensayos con seres humanos, se ha descrito que las TRA podrían relacionarse con mayor estrés, menor producción de energía a nivel placentario, disfunción metabólica génica y mayor vulnerabilidad. El mayor riesgo cardiometabólico de

los niños concebidos mediante TRA parece el resultado de las modificaciones epigenéticas inducidas o seleccionadas en el contexto de estas estrategias. Estas alteraciones epigenéticas podrían asociarse con una predisposición a la diabetes tipo 2, la obesidad y la enfermedad cardiovascular en futuras etapas de la vida. Aunque no se han estudiado las posibles consecuencias transgeneracionales, se postula que el sellado genómico observado en generaciones sucesivas de animales de experimentación podría suceder también en los seres humanos. De esta forma, se hace hincapié en la necesidad de mayor investigación para definir la relación entre las TRA, el sellado genómico en las alteraciones epigenéticas y las posibles repercusiones metabólicas sutiles en los niños concebidos mediante estos recursos de reproducción asistida.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/insiic.php/127153

11 - Investigan una Posible Interacción Genético-Ambiental Asociada con la Endometriosis

McCarty C, Berg R, Kemnitz J y colaboradores

International Journal of Gynecology & Obstetrics 116(1): 61-63, Oct 2011

La endometriosis es una enfermedad compleja cuyas causas aún no han sido completamente definidas. No obstante, el componente genético parece desempeñar un papel importante. El presente trabajo postula una nueva interacción entre genes y ambiente que estaría asociada con dicha enfermedad.

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria dependiente de los estrógenos que se caracteriza por la presencia de un tejido similar al endometrio ubicado en distintos sitios por fuera del útero. Las mujeres que la padecen sufren dolor pélvico grave y alteraciones en la fertilidad, además de tener un riesgo más alto de padecer cáncer de ovario y linfoma no Hodgkin. Su prevalencia se calcula en alrededor del 10% de las mujeres en edad reproductiva.

Aunque se estima que el 52% de los casos de endometriosis tienen un componente hereditario, los estudios llevados a cabo hasta el momento sobre polimorfismos genéticos no han podido identificar un factor genético específico para esta enfermedad.

En este contexto, se llevó a cabo un estudio con el fin de establecer una cohorte bien definida para estudios epidemiológicos genéticos de endometriosis, además de realizar un ensayo piloto para confirmar la validez de la cohorte utilizando información ya existente, de la cual se ha demostrado previamente que se encuentra asociada con la enfermedad.

Con este objetivo, se identificaron mujeres con diagnóstico de endometriosis que fueron atendidas entre enero y mayo de 2010. La información proveniente de estas pacientes fue ensamblada con la hallada en una cohorte poblacional disponible en un biobanco; la meta era alcanzar una cohorte de alrededor de 1 000 mujeres con endometriosis para brindar el suficiente poder estadístico para realizar futuros estudios genómicos. Cincuenta y un polimorfismos genéticos pleiotrópicos y otros factores de riesgo establecidos, tales como el hábito de fumar y el índice de masa corporal, fueron

comparados entre los casos y los controles. Dos polimorfismos de nucleótido único (PNU) fueron localizados en genes que ya habían sido previamente asociados con la enfermedad: el gen *MMP1* y el gen que codifica al factor de necrosis tumoral alfa.


De acuerdo con los resultados del estudio, del biobanco existente se identificaron 796 casos y 501 controles; a éstos se sumaron 259 mujeres con endometriosis que fueron enroladas para formar parte de la cohorte. Al tomar en cuenta la cohorte completa, los casos y los controles difirieron significativamente en la edad y en el índice de masa corporal, pero no en cuanto al hábito de fumar (todos éstos, factores previamente asociados con endometriosis).

La distribución alélica del PNU del gen *MMP1*, que ha sido asociado con endometriosis, no difirió significativamente entre casos y controles excepto cuando se tomó en cuenta el hábito de fumar. Asimismo, la frecuencia de alelos menores fue más alta entre las mujeres fumadoras del grupo control que entre las mujeres fumadoras con endometriosis; una relación inversa fue hallada para las no fumadoras.

En consecuencia, en este estudio piloto, se pudo conformar una cohorte de mujeres para estudios genéticos de endometriosis. Asimismo, mujeres con esta enfermedad fueron reclutadas exitosamente para participar en un biobanco general. Esta información puede ser útil para futuros reclutamientos de datos que se utilicen en el estudio de otras enfermedades.

Por otra parte, en el presente trabajo se han hallado asociaciones genéticas significativas utilizando marcadores ya existentes. Uno de estos marcadores, el PNU del gen *MMP1* (el cual ha sido asociado con endometriosis en mujeres chinas), ha demostrado una asociación significativa pero sólo en mujeres fumadoras. Este hallazgo sugiere que existiría una interacción entre dicho gen y el ambiente, lo que desempeñaría un papel en la enfermedad.

En conclusión, los hallazgos del presente estudio indican que una asociación genética potencial puede ser pasada por alto si no se toman en cuenta las interacciones entre gen y ambiente. De todos modos, se requieren muestras de mayor tamaño para evaluar este tipo de interacciones.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/129765

12 - Correlacionan el Pronóstico Neonatal con las Metas de los Intervalos entre la Decisión y la Realización de una Cesárea de Emergencia

Pearson G, Kelly B, MacKenzie I y colaboradores

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 159(2):276-281, Dic 2011

Existen discusiones en relación con los estándares actuales para el intervalo entre la decisión y la realización del parto (IDRP) en el contexto de las cesáreas de emergencia. En las normativas más recientes del *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* se ha recomendado la indicación de parto dentro de los 30 minutos cuando existe riesgo inmediato de mortalidad materna o fetal (categoría 1), mientras que se propone un IDRP de 75 minutos para los procedimientos restantes de emergencia (categoría 2). Si bien se admite la necesidad de que estas metas se fundamenten en información científica, sólo se dispone de datos limitados para avalar estas recomendaciones a partir de estudios prospectivos que demuestren mejor pronóstico neonatal. En numerosos ensayos

se han destacado las dificultades en lograr estos objetivos. Aunque algunos expertos enfatizan en que el nacimiento inmediato es fundamental para el bienestar fetal, en tanto que otros especialistas consideran que una estrategia menos agresiva se asociaría con beneficios.

En el presente análisis se presenta una evaluación cuyo objetivo principal consistió en definir la repercusión del IDRP sobre el pronóstico neonatal en una cohorte de mujeres que requirieron cesárea de emergencia. En este contexto, se propuso definir si la reducción del IDRP se vinculó con menor proporción de neonatos con acidosis en todos los subgrupos de embarazadas.

Se obtuvieron en forma prospectiva los datos de todas las cesáreas efectuadas en 2006 en una institución con servicio permanente de obstetricia, neonatología y anestesia. Cuando se informó más de una indicación de cesárea en las historias clínicas se seleccionó la motivación principal; en los casos señalados como "falta de progresión" o "cardiotograma sospechoso" se infirió sufrimiento fetal. Con fines analíticos se definieron las categorías 1 y 2 como "cesáreas de emergencia". Se consideró acidosis cuando se halló un valor de pH < 7.10 o a un exceso de bases de menos de -12.0 mmol/l en sangre arterial de cordón umbilical. Se diagnosticó asfisia con un puntaje de Apgar menor de 7 puntos a los 5 minutos. Los datos reunidos se vincularon con los contenidos de la base de datos *4Child*, en la que se consignaron los casos pediátricos de parálisis cerebral y alteraciones visuales y auditivas en niños.

Se aplicaron modelos de análisis estadístico descriptivo y comparativo, con el cálculo de los *odds ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC).

En el período de análisis se registraron 5 998 partos; el 23.5% (n = 1 402) correspondió a cesáreas, con un 4% de eventos de categoría 1 (n = 59), un 38% de casos de categoría 2 (n = 532), un 13% de cesáreas de categoría 3 (sin riesgo para la salud materna o fetal, pero con necesidad de parto en breve; n = 187) y un 45% de cesáreas de categoría 4 (sin contexto de emergencia; n = 624).

Se comprobó que el IDRP se informó en todos los eventos de categoría 1 y en el 91% de las cesáreas de categoría 2. De acuerdo con los expertos, el IDRP fue significativamente menor en las cesáreas de categoría 1 en relación con las intervenciones de categoría 2 (p < 0.0001). En el 68% de las cesáreas de categoría 1, el procedimiento se realizó dentro de los 30 minutos. Por otra parte, en el subgrupo de pacientes con cesárea de categoría 2, se comprobó que un 66% de los procedimientos se efectuaron dentro de los 75 minutos y un 93% de las intervenciones se produjeron dentro de los 180 minutos. La probabilidad de realizar la cesárea dentro de los 75 primeros minutos fue mayor cuando la indicación principal fue el sufrimiento fetal durante el trabajo de parto; sólo el 26% de estos procedimientos se efectuó por razones maternas en ese intervalo.

En otro orden, se señala que la anestesia general fue la técnica utilizada en el 58% de las cesáreas de categoría 1. En estas pacientes, el IDRP resultó significativamente menor que en aquellas en las que se recurrió a la anestesia regional (medias de 21 y 29 minutos, en orden respectivo; p = 0.02; IC: 0 a 14 minutos). Asimismo, una proporción significativamente más elevada de las cesáreas efectuadas con anestesia general se llevaron a cabo dentro de los 30 minutos (OR: 4.2; IC: 1.3 a 14.2; p = 0.03). En cambio, todos los procedimientos de categoría 2 se iniciaron con anestesia local, aunque en el 8.4% de los casos se requirió la conversión a anestesia general durante la intervención. En ese subgrupo de 41 mujeres, la mediana del IDRP se estimó en 61 minutos, en comparación con los 60 minutos señalados para la anestesia local. La proporción de intervenciones realizadas dentro de los

75 minutos fue similar para ambos grupos (OR: 0.92; IC: 0.44 a 1.93).

Por otra parte, la mediana del IDRP fue significativamente menor en los neonatos con acidosis en comparación con aquellos sin esta complicación (28 y 57 minutos, en orden respectivo; $p = 0.0025$). En cambio, no se reconocieron diferencias significativas en el IDRP de los neonatos con asfixia o sin ella. En las cesáreas de categoría 1, la realización del procedimiento dentro de los 30 primeros minutos no se asoció con menor probabilidad de acidosis (OR: 1.70; IC: 0.34 a 8.55). Asimismo, no se identificaron diferencias en el pH o el exceso de base relacionadas con el uso de anestesia general o local. Además, se demostró una tendencia no significativa a la acidosis y a la realización del procedimiento dentro de los 75 minutos en el subgrupo de 443 cesáreas efectuadas por indicaciones fetales (sufrimiento fetal, imposibilidad de parto manual, presentación fetal inadecuada, entre otras; OR: 3.59; IC: 0.8 a 15.9; $p = 0.056$).

Se produjeron 6 fallecimientos perinatales atribuidos a prematuridad extrema ($n = 2$), malformaciones congénitas graves ($n = 3$) y asfixia y acidosis secundarias a desprendimiento de placenta ($n = 1$). En otro orden y de acuerdo con la información de la base de datos *4Child*, en 5 de los 540 neonatos que sobrevivieron a una cesárea de emergencia se diagnosticó una discapacidad neurológica; mientras que en 2 pacientes estas afecciones no se vincularon con el nacimiento, en los otros 3 niños la causa se atribuyó a isquemia perinatal. Los 3 casos correspondieron a cesáreas de categoría 2.

Para las cesáreas de categoría 1, la meta del IDRP de 30 minutos se alcanzó en el 68% de los casos, en forma coincidente con los datos nacionales británicos. Asimismo, la mediana de IDRP de 23 minutos para esta categoría no se modificó con respecto a los valores previos correspondientes a 1996, si bien las diferencias en la modalidad de clasificación entre los datos previos y la información actual podrían impedir reconocer una mejoría. Por otra parte, las intervenciones de categoría 2 en casos de sufrimiento fetal se efectuaron dentro de los 75 minutos en el 71% de los eventos. En comparación con los datos previos, se comprobó una optimización de los valores del pH en sangre del cordón, aunque también se verificó un incremento de la mediana del IDRP. La mejoría de la salud neonatal, a pesar del aumento del IDRP, podría atribuirse al menor umbral para definir el sufrimiento fetal.

Las normativas británicas actuales han reafirmado las recomendaciones previas acerca de la realización de la cesárea dentro de los 30 minutos en caso de riesgo de mortalidad materna o fetal. En virtud de las repercusiones médico legales de la falta de cumplimiento de estas metas, los IDRP son auditados por organismos de regulación. Sin embargo, se reconoce la falta de información científica objetiva para fundamentar estos objetivos, con categorías en las cuales se incluyan numerosas indicaciones para el procedimiento con escasas referencias en términos del pronóstico neonatal. En este contexto, se menciona que con anterioridad se describió la mejoría del estado ácido-base en los niños con un IDRP superior a los 30 minutos en comparación con aquellos con períodos más cortos. Se ha postulado que la optimización de estos parámetros de laboratorio a lo largo del tiempo podría constituir una consecuencia de la reducción de la perfusión del lecho placentario por liberación materna de catecolaminas ante la recomendación de una cesárea de urgencia.

Por otra parte, se señala que, si bien la mediana del IDRP fue más prolongada cuando se empleó anestesia local en comparación con la anestesia general, esta diferencia no alcanzó niveles de significación estadística. En un metanálisis previo se informó que la anestesia general no se asocia con anomalías del estado ácido-base en los neonatos. Los

expertos afirman que, en función de los resultados de este análisis, la decisión de administrar anestesia general resultó apropiada, sobre la base de la percepción de la urgencia del procedimiento. Asimismo, sólo 2 de los 21 neonatos con acidosis presentaron posteriormente alteraciones del neurodesarrollo; estos resultados se asemejan a los informes previos en los cuales se advirtió una escasa correlación entre la acidosis en la sangre de cordón, el bajo puntaje de Apgar y el pronóstico a largo plazo. También se enfatiza en que ninguno de los niños nacidos por cesárea de categoría 1 evolucionó con complicaciones del desarrollo, mientras que los 3 niños con anomalías posteriores nacieron por procedimientos de categoría 2 realizados a los 18, 36 o 61 minutos.

El objetivo de las metas de IDRP consiste en la minimización de la morbilidad neonatal y la reducción del riesgo de discapacidad a largo plazo. En función de los resultados obtenidos, los investigadores consideran que el IDRP de 30 minutos resulta apropiado para las cesáreas de categoría 1. Además, un IDRP de 75 (en caso de riesgo de hemorragia placentaria o de complicaciones de la salud fetal) o de 180 minutos en otras situaciones parece un umbral apropiado para las cesáreas de categoría 2. Se admite que, en los fetos con sufrimiento agudo y en aquellos con afecciones prenatales, estos umbrales no protegerían contra la acidosis o la asfixia. Por lo tanto, se destaca la importancia en lograr congruencia en la categorización de estos procedimientos, con la propuesta de dividir la categoría 2 en aquellos casos de sufrimiento fetal y hemorragia placentaria, por un lado, y las indicaciones restantes, por el otro. Asimismo, se señalan las dificultades expresadas en numerosos estudios para alcanzar la meta de un IDRP de 30 minutos, la cual podría no ser fundamental en todos los casos para lograr el bienestar neonatal. Se concluye que los estudios futuros con gran cantidad de participantes en los que se correlacionen los IDRP con el pronóstico a largo plazo serán de utilidad para confirmar estos resultados.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/127168

13 - Analizan el Conocimiento sobre la Infección por Papilomavirus y las Actitudes Estigmatizantes en Médicos y Enfermeros

Kwan T, Lo S, Ngan H y colaboradores

International Journal of Gynecology & Obstetrics
113(1):52-56, Abr 2011

En los últimos años, en muchos países se implementaron las pruebas moleculares para la pesquisa cervical del papilomavirus humano (HPV). En Hong Kong, la pesquisa cervical de basa principalmente en la citología y las pruebas para la detección de HPV se recomiendan para las mujeres con células escamosas atípicas de significado indeterminado, estos casos ascienden a los 6 000 anuales. En investigaciones previas se determinó que los profesionales de la salud tienen un conocimiento básico, pero no detallado, acerca de la relación entre HPV y el cáncer de cuello de útero. Es frecuente la poca utilización de las pruebas para la detección del HPV, lo cual puede ser perjudicial para las pacientes.

Además, se documentó que un resultado positivo para HPV produce temor por la estigmatización, con un incremento en la carga psicosocial y preocupación por las relaciones de pareja en las mujeres. La información dada por los profesionales al momento del diagnóstico demostró tener una influencia formativa en las percepciones de las mujeres y, en algunos casos, exacerbar la estigmatización. Las creencias personales

de los profesionales de la salud sobre el diagnóstico de HPV pueden tener impacto en la atención brindada; pero las investigaciones al respecto son escasas. El objetivo de este estudio fue evaluar el conocimiento y las potenciales actitudes estigmatizantes relacionadas con la infección por HPV y las pruebas para su detección entre los profesionales de la salud en Hong Kong, para lo cual se utilizó un cuestionario anónimo.

Entre el 15 de mayo y el 30 de septiembre de 2010 se envió un cuestionario a ser completado en forma anónima a los médicos (personal de planta de la Asociación de Planificación Familiar de Hong Kong); médicos y enfermeras asistentes a uno de dos seminarios profesionales organizados por la Sociedad de Colposcopia y Patología Cervical de Hong Kong, y a enfermeras asistentes a un curso de 6 semanas de entrenamiento sobre la obtención de extendidos cervicales. El estudio fue llevado a cabo por el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Hong Kong. En total se enviaron 247 cuestionarios. El cuestionario se elaboró para evaluar el conocimiento y las actitudes estigmatizantes de los profesionales de la salud con relación a la infección por HPV y las pruebas para su detección. Se recolectó información sociodemográfica. Antes de su implementación, se aplicó un cuestionario piloto en una muestra de 18 residentes del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Hong Kong.

El cuestionario final consistió en 24 ítems que evaluaron el conocimiento acerca de la infección por HPV (15 ítems), las pruebas para la detección del HPV (7 ítems) y la vacuna contra el virus (2 ítems). Se obtuvieron puntajes sumatorios, donde el puntaje más alto indicó un alto nivel de conocimiento general o el conocimiento en un área específica. Todos los ítems fueron revisados por tres oncólogos ginecólogos para la precisión clínica. La escala de 7 ítems utilizada para determinar las creencias estigmatizantes, hipotéticamente hacia personas con infección por HPV de alto riesgo. La escala se elaboró y validó originalmente en un estudio de mujeres de la comunidad. Se obtuvo un puntaje sumatorio sobre el estigma sexual relacionado con la infección por HPV, donde el puntaje más alto indicó más actitudes estigmatizantes.

Se aplicó el análisis de varianza de una vía para comparar la media de los puntajes entre los tres grupos: médicos, enfermeras y enfermeras asistentes al curso de entrenamiento. Para detectar las diferencias entre los grupos se realizaron comparaciones múltiples *post hoc*, con corrección de Bonferroni. Se utilizó el análisis de regresión lineal múltiple para determinar los potenciales predictores de la estigmatización sexual con variables como la edad, el sexo, el grupo y el conocimiento acerca de la infección por HPV. Se consideró significativo un valor de p inferior a 0.05.

De los 247 cuestionarios distribuidos, respondieron 137 personas (tasa de respuesta del 55.5%). La mayoría de los participantes fueron de sexo femenino, de edad mediana (40 años) y enfermeros (73% con la inclusión de los asistentes al curso de entrenamiento). La mayoría de los participantes atendieron a mujeres que se sometieron a la pesquisa para la detección de HPV (médicos, 81%; enfermeros, 75.5%; asistentes al curso de entrenamiento, 51.1%). En promedio, los enfermeros tuvieron más experiencia que los asistentes al curso de entrenamiento (mediana de años de práctica: 18.5 años contra 7 años, respectivamente).

En todas las áreas que evaluaron el conocimiento relacionado con el HPV, los médicos obtuvieron el puntaje más alto, seguido por los asistentes al curso de entrenamiento y luego por el personal de enfermería. No hubo diferencias significativas entre los médicos y los asistentes al curso de entrenamiento ($p = 1$) en cuanto al conocimiento sobre las pruebas para la detección de

HPV y ambos grupos tuvieron puntajes más elevados con respecto a los enfermeros (ambos, $p = 0.001$). En cuanto al conocimiento sobre la infección por HPV, los médicos tuvieron puntajes significativamente superiores en comparación con los enfermeros ($p < 0.001$) y los asistentes al curso de entrenamiento ($p = 0.009$); mientras que con respecto al conocimiento sobre vacunación, los médicos obtuvieron puntajes más altos que los enfermeros ($p = 0.008$), pero similares a los asistentes al curso de entrenamiento ($p = 0.245$). Los asistentes al curso de entrenamiento obtuvieron el menor puntaje en cuanto a la estigmatización sexual, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.059$).

La mayoría de los ítems referidos al conocimiento sobre la infección y la vacunación contra el HPV fueron respondidos correctamente por la mayoría de los participantes. Sin embargo, sólo un tercio tenía conocimiento de que la infección por HPV de alto riesgo no provoca verrugas genitales y que ésta era más frecuente en mujeres jóvenes o que las personas con infección pueden no tener factores de riesgo sexual identificables. Casi la mitad de los participantes creía que las mujeres con verrugas genitales deben someterse a controles más frecuentes o que ante la detección de HPV en las mujeres debía realizarse la pesquisa en su pareja masculina. Independientemente de la profesión, el conocimiento sobre las pruebas para la detección de HPV fue escaso; ya que 6 de los 7 ítems se respondieron incorrectamente por el 40% o más de los médicos y por al menos el 60% de los enfermeros. Esto destaca el conocimiento insuficiente sobre las indicaciones para la realización de una prueba de detección del HPV y las consecuencias de un resultado positivo. En cuanto a la estigmatización sexual, aproximadamente el 30% de los participantes concordaron en que las personas que contraían la infección por HPV eran sexualmente "fáciles" o responsables de su adquisición y que las mujeres se infectaban por tener más de una pareja sexual. En el análisis de regresión, el conocimiento sobre la infección por HPV fue el único predictor significativo de estigmatización sexual ($\beta = -0.41$, $p < 0.001$); mientras que el sexo, la edad o el grupo no fueron predictores.

Según los autores los resultados de su estudio demuestran que la mayoría de los participantes tuvieron un conocimiento básico adecuado sobre la infección y vacunación contra el HPV, pero insuficiente sobre las pruebas para su detección. Aproximadamente el 30% de los participantes concordó en que las personas que contraían la infección eran sexualmente "fáciles", responsables de su infección o que tenían más de una pareja sexual. El mayor conocimiento sobre la infección por HPV predijo significativamente menos actitudes estigmatizantes ($p < 0.001$). El conocimiento relacionado con el HPV difirió significativamente entre los grupos. Es esperable que los médicos tuvieran un mayor conocimiento debido al diferente entrenamiento profesional recibido con respecto a los enfermeros. Sin embargo, los enfermeros asistentes al curso de entrenamiento sobre la obtención de extendidos cervicales tuvieron más conocimientos que los enfermeros, aun cuando estos tuviesen más experiencia en la pesquisa cervical. La diferencia puede explicarse porque los asistentes al curso recibieron la información más actualizada sobre el HPV. Esto hecho remarca la necesidad e importancia de la educación continua en los trabajadores de la salud.

En comparación con publicaciones previas, la información útil para el asesoramiento de las pacientes, como la elevada prevalencia de la infección por HPV en mujeres jóvenes, sólo era conocida por pocos participantes. La infección por HPV de alto grado se identifica en la mayoría de los casos de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado, pero no causa verrugas genitales. La confusión acerca de los tipos de HPV

causales de verrugas y tipos cancerosos es común tanto en el público como en los profesionales de la salud. La falta de conocimiento de los profesionales de la salud puede perpetuar el desconocimiento del público. A pesar de las pocas pruebas que avalen la práctica de realizar la pesquisa de HPV en las parejas masculinas ante un resultado positivo en la mujer o que las mujeres con verrugas genitales deben controlarse más frecuentemente, aproximadamente la mitad de los participantes concordó con estas afirmaciones.

Independientemente de la profesión, la mayoría de los participantes tuvieron conocimientos insuficientes sobre las pruebas para la detección del HPV. Los médicos son responsables de indicar las pruebas de detección de HPV y recomendar el seguimiento de las mujeres con resultados anormales. Los resultados de la presente investigación indican que un considerable porcentaje de médicos tuvieron conocimientos limitados sobre las indicaciones para la realización de pruebas para la detección de HPV en la pesquisa primaria y secundaria y las consecuencias de un resultado positivo que puede llevar a un enfoque erróneo posterior. Es necesario el entrenamiento de los médicos sobre las recomendaciones para la realización de la prueba de detección de HPV, las consecuencias de un resultado positivo y el seguimiento, especialmente si se considera la implementación de la pesquisa masiva primaria del HPV.

Pocos participantes tuvieron actitudes estigmatizantes acerca de las personas con infección por HPV.

El hallazgo de que el conocimiento sobre la infección por HPV predice negativamente las actitudes estigmatizantes es alentador y señala que las actitudes pueden modificarse mediante la educación de los profesionales de la salud.

En conclusión, es necesaria la educación continua sobre la infección por HPV y las pruebas para su detección entre los profesionales de la salud. Los resultados obtenidos indican que probablemente el mayor conocimiento influya sobre las actitudes estigmatizantes, aunque se requieren más investigaciones sobre qué tipo de conceptos que serían los más influyentes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/127259

14 - Identifican un Nuevo Marcador en Orina que Podría Ser Útil para el Diagnóstico de la Endometriosis

Tokushige N, Markham R, Fraser I

Fertility and Sterility 95(1):46-49, Ene 2011

La presencia extrauterina de glándulas y estroma similar al endometrio define a la endometriosis; las localizaciones más frecuentes de la endometriosis incluyen el peritoneo pelviano, el intestino, la vejiga, los ligamentos uterosacros y los ovarios. Aunque la sintomatología de la endometriosis es muy variable, el dolor –dismenorrea, dispareunia y dolor intestinal y abdominal– es una manifestación característica. Algunas pacientes también presentan infertilidad. Ninguno de los marcadores evaluados hasta ahora ha sido exitoso y aún hoy la cirugía endoscópica representa la metodología diagnóstica estándar. Recientemente, los autores mostraron que la detección de fibras nerviosas en las muestras endometriales

se asocia con una utilidad diagnóstica semejante a la de la laparoscopia. El procedimiento, sin embargo, es invasivo, de modo tal que se requiere identificar con urgencia otros indicadores de la enfermedad que puedan evaluarse en forma sencilla. Es posible que algunas proteínas se eliminen por orina en las pacientes con endometriosis; el patrón de dichas proteínas podría ser de ayuda diagnóstica. En el presente estudio se evaluaron muestras de orina de enfermas con endometriosis confirmada por laparoscopia (n = 11) y de mujeres sin la enfermedad (n = 6) mediante procedimientos proteómicos e inmunoelectrotransferencia (*Western blot*).

La edad promedio de los casos fue de 32.8 años; todas las enfermas tenían endometriosis confirmada por laparoscopia y en el estudio anatomopatológico de las muestras obtenidas mediante histeroscopia. Los controles fueron pacientes sin indicios histológicos o laparoscópicos de endometriosis (las lesiones endometriales no mostraban estroma ni glándulas) evaluadas por infertilidad; la edad promedio fue de 38.6 años. Las muestras de orina se obtuvieron en diferentes momentos del ciclo menstrual: fase proliferativa (n = 6 y n = 3) y fase secretoria (n = 5 y n = 3) en los casos y controles, respectivamente. Ninguna participante había recibido tratamiento médico durante tres meses como mínimo antes de la cirugía.


Las pacientes con endometriosis referían dolor pelviano, dolor abdominal o infertilidad; la endometriosis se clasificó en grados I a IV según los criterios recomendados por la *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM).

El análisis proteómico se llevó a cabo con un panel completo de inhibidores de proteasas, agregados a las muestras de orina, inmediatamente después de su recolección. Las proteínas se precipitaron con acetonitrilo en dos oportunidades. La concentración proteica se determinó con el método de Bradford. Posteriormente se efectuó electroforesis en gel de poliacrilamida; las proteínas se fijaron y analizaron con el sistema *Progenesis Discovery* con la finalidad de identificar diferencias en la expresión proteica entre los casos y los controles. Se realizó espectrometría de masa y *Western blot*.

Los geles de proteínas urinarias precipitadas con acetonitrilo revelaron, en promedio, 917 “manchas” en el espectro de pH 4.0 a 7.0. Se observaron algunas variaciones en el patrón de separación proteica y en la intensidad de las “manchas” entre los casos y controles; 133 de ellas difirieron estadísticamente entre ambos grupos. Diez de las 133 “manchas” se expresaron más de dos veces, en tanto que unas 60 estuvieron francamente disminuidas en las pacientes con endometriosis, respecto de los controles. Cinco de las 10 “manchas” con expresión aumentada presentaron una diferencia aun más importante, casi 12 veces mayor. En todas ellas, la espectrometría de masa (*matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry* [MALDI-TOF-MS]) reveló citoqueratina-19 (CK-19), con diferentes isoformas. No se registraron diferencias en la expresión proteica en relación con la fase del ciclo menstrual.

El *Western blot* con anticuerpos anti-CK-19 confirmó la expresión de la proteína en 11 de 17 muestras provenientes de pacientes con endometriosis en tanto que las seis muestras estudiadas de enfermas sin endometriosis fueron negativas. La intensidad de la expresión no se correlacionó con la gravedad de los síntomas ni con la magnitud de la enfermedad.

Los hallazgos del presente estudio muestran un patrón particular de expresión proteica en las muestras de orina de las mujeres con endometriosis, caracterizado por la alta expresión de la proteína CK-19. De confirmarse estas observaciones, añaden los autores, el procedimiento propuesto en esta ocasión podría revolucionar el diagnóstico y el abordaje de las pacientes con endometriosis.

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

La endometriosis es una causa frecuente de infertilidad y de dolor pelviano y ocasiona un deterioro significativo de la calidad de vida. En las mujeres en edad reproductiva, la prevalencia estimada de la enfermedad es de 10% a 15%; no obstante la cifra no es exacta, precisamente por las dificultades para establecer el diagnóstico correcto por la falta de métodos confiables, no invasivos. Diversos estudios realizados en el Reino Unido y en los Estados Unidos demostraron que el diagnóstico suele retrasarse alrededor de 8 años en promedio; como consecuencia, la enfermedad suele detectarse cuando los síntomas clásicos comprometen sustancialmente la calidad de vida de las enfermas.

Aunque en estudios previos se sugirió la utilidad de diversos marcadores séricos, ninguno de ellos ha sido útil en la práctica. Por ejemplo, el incremento de la concentración del CA-125 se asocia con sensibilidad y especificidad del 27% y 97% en la predicción de la enfermedad, de manera tal que no se de ayuda para detectar la endometriosis leve. Por su parte, la valoración de la expresión del ARN mensajero del receptor de quimioquina CCR1 tiene sensibilidad del 90% y especificidad del 74% en tanto que los niveles de la interleucina 6 (cuando se aplica un umbral de 1.9 pg/ml) se asocian con sensibilidad y especificidad de 71% y 66%, respectivamente. La combinación del ARN mensajero de CCR1, de la proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1) y del CA-125 tiene sensibilidad de 92.2% y especificidad de 81.6%. Aun así, destacan los expertos, en la práctica ninguna de estas pruebas serológicas ha sido exitosa.

Los autores, por su parte, han evaluado la utilidad de la identificación de fibras nerviosas en las muestras endometriales; el estudio se asoció con sensibilidad de 98% y especificidad de 83% y otro grupo sugirió que el análisis combinado del marcador neuronal PGP9.5, del péptido intestinal vasoactivo y de la sustancia P podría ser de ayuda para la predicción de enfermedad mínima, con sensibilidad de 95%, especificidad de 100% y precisión diagnóstica de 97.5%. No obstante, cualquiera de los procedimientos mencionados es mínimamente invasivo y el estudio inmunohistoquímico merece consideraciones especiales.

Las citoqueratinas (CK) se clasifican en CK de tipo I (CK 9 a 20) con peso molecular de 40 a 56 kD y de tipo II (CK 1 a 8) con peso molecular de 53 a 67 kD. La CK-19 es una proteína estructural de las células; tiene el peso molecular más bajo de todas las CK (40 kD) y se expresa en la mayoría de las células epiteliales y en muchas células malignas.

La función de la CK-19 en la endometriosis no se conoce; en dos estudios anteriores se encontró expresión homogénea de CK-19 en las células epiteliales del endometrio de mujeres con endometriosis y sin la enfermedad como también en las lesiones endometriales. Si bien la CK-19 también se detecta en el fluido menstrual y peritoneal, en el peritoneo normal y en los focos ectópicos de endometriosis, todavía no se sabe cómo ni por qué la proteína se elimina específicamente por orina. Aunque sin duda se requiere mayor investigación para comprender estos aspectos, los resultados preliminares sugieren que la búsqueda de la proteína en orina podría ser de mucha utilidad para el diagnóstico de la endometriosis.

La detección temprana de la enfermedad es esencial para adoptar las medidas terapéuticas apropiadas y evitar, así, su progresión. Además, la posibilidad de disponer de un marcador confiable que puede evaluarse en forma no invasiva indudablemente permitirá conocer mejor la verdadera prevalencia de la enfermedad y la historia natural en diferentes grupos de riesgo y en la población general, con beneficios indudables para las enfermas y para los sistemas de salud, concluyen los expertos.

15 - Efectos de un Programa de Ejercicios Aeróbicos Supervisado sobre la Calidad de Vida Relacionada con la Salud durante el Embarazo

Montoya Arizabaleta A, Orozco Buitrago L, Ramírez-Vélez R

Australian Journal of Physiotherapy 56(4):253-258, 2010

Las normas del *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomiendan el ejercicio regular para las embarazadas, inclusive para las sedentarias, a fin de obtener beneficios en cuanto a la salud general, tales como mejoría en la aptitud física. En investigaciones previas se documentó que la actividad física durante el embarazo es beneficiosa para la unidad materno-fetal y que puede evitar la aparición de trastornos maternos como la hipertensión y la diabetes gestacional; mientras que los efectos negativos son muy pocos. Se comprobó que el ejercicio mejora la función física y psicológica en mujeres sanas o con diversos trastornos. Sin embargo, a pesar de los beneficios, no se investigaron los efectos del ejercicio durante el embarazo sobre la calidad de vida relacionada con la salud en mujeres sanas. Los autores se propusieron evaluar si tres meses de un programa de ejercicios aeróbicos supervisado mejoran la calidad de vida relacionada con la salud en embarazadas nulíparas.

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado en el cual las participantes fueron reclutadas de los servicios prenatales de tres hospitales de Cali, Colombia. Con el fin de determinar la elegibilidad, los médicos recolectaron los datos sociodemográficos y realizaron un examen físico completo. Los criterios de elegibilidad fueron: embarazadas de entre 16 y 30 años, con una gestación de entre 16 y 20 semanas, con un feto vivo de acuerdo con las ecografías de rutina. Las mujeres elegibles se dividieron al azar en dos grupos: ejercicio aeróbico más atención prenatal usual (grupo de intervención) o atención prenatal solamente (grupo control). A partir de las 16 a 20 semanas de gestación, el grupo de intervención completó un programa de ejercicios de 60 minutos de duración, tres veces por semana, durante tres meses, supervisado por un fisioterapeuta y un médico. Cada sesión de ejercicios incluyó 10 minutos de caminata, 30 minutos de ejercicio aeróbico, 10 minutos de estiramiento y 10 minutos de relajación. Para asegurarse de que la intensidad del ejercicio fue moderada a vigorosa, a cada participante se le monitoreó la frecuencia cardíaca durante las sesiones de entrenamiento. Las actividades aeróbicas se indicaron a una intensidad moderada a vigorosa, a un 55%-75% de la frecuencia cardíaca máxima y ajustada según la escala de Borg. A fin de maximizar la adhesión al programa de entrenamiento, todas las clases se realizaron en grupos de 3 a 5 mujeres, en un ambiente espacioso, con aire acondicionado y con música. El grupo control no participó del programa supervisado de ejercicios y no formó parte de un programa de ejercicios en el hogar. Ambos grupos continuaron con la atención prenatal normal (una sesión por semana durante 3 meses) y la actividad física habitual.

El criterio principal de valoración fue la calidad de vida relacionada con la salud, que se determinó por un cuestionario que correspondió a la versión estándar colombiana del *Medical Outcome Study Short-Form Health Survey* (SF-12, versión 2). El día anterior al comienzo del programa de ejercicios y el día posterior a la finalización del programa se completaron los cuestionarios. Los investigadores responsables de elegir a las participantes y de aplicar los cuestionarios iniciales y finales desconocían la asignación a los grupos. Las participantes y los terapeutas que realizaron la intervención sí conocían la asignación de cada grupo. Los cuestionarios se realizaron al inicio (mes 0, que correspondió a las semanas 16 y 20

de gestación) y al final del tercer mes de intervención (mes 3, semanas 28 a 32 de gestación). El cuestionario aplicado consistió en 12 preguntas agrupadas en ocho diferentes áreas de la salud: función física, papel de las limitaciones debido a los problemas físicos, dolor corporal, percepción general de la salud, vitalidad, desempeño social, papel de las limitaciones debido a problemas emocionales y salud mental. Las ocho escalas se agruparon en el componente físico (comprende el desempeño físico, el papel de las limitaciones debidas a los problemas físicos, el dolor corporal y la salud general) y el componente mental (agrupa la vitalidad, el desempeño social, el papel de las limitaciones debido a problemas emocionales y la salud mental).

Los datos se ingresaron en una base de datos electrónica. Se utilizó la prueba de la t para muestras independientes para estimar las diferencias entre los grupos. La significación estadística se estableció en un valor de $p < 0.05$. El análisis se realizó según el principio de intención de tratar.

Participaron 64 mujeres, 33 se asignaron al grupo de intervención y 31 al grupo control. A los 3 meses, quedaron en cada grupo, 24 y 26 participantes, respectivamente. Todas las sesiones de ejercicio se supervisaron por un fisioterapeuta calificado y un médico con tres años de experiencia en programas de ejercicios. Además, el fisioterapeuta recibió un entrenamiento en el programa de ejercicios aplicado en este estudio. El 75% (18 de 24 mujeres) en el grupo de intervención participó en 25 sesiones o más de las 36 programadas.

A los tres meses de implementación, el programa de ejercicios aeróbico supervisado mejoró significativamente la calidad de vida relacionada con la salud, ya que las mujeres incluidas en el grupo de intervención presentaron una diferencia de 6 puntos con respecto al grupo control en el componente físico conjunto del cuestionario utilizado (intervalo de confianza del 95% [IC]: 2 a 11). El grupo de intervención también mostró una mejoría significativa con respecto al grupo control en tres de los cuatro aspectos del componente físico conjunto: diferencia de 7 puntos en el desempeño físico (IC: 0 a 14), de 7 puntos en el dolor corporal (IC: 1 a 13) y de 5 puntos en la salud general (IC: 1 a 10). No hubo efectos significativos de la intervención sobre el componente mental conjunto y sus cuatro aspectos.

Según los autores, el suyo es el primer estudio que evaluó el efecto de un programa de ejercicios aeróbicos supervisado sobre la calidad de vida relacionada con la salud en embarazadas nulíparas. Luego de tres meses de la implementación del programa de ejercicios, la calidad de vida relacionada con la salud tendió a mejorar en la mayoría de los aspectos, con cambios estadísticamente significativos en el componente físico conjunto y los aspectos de desempeño físico, dolor corporal y salud general. Los intervalos de confianza no fueron lo suficientemente estrechos como para confirmar los beneficios. No obstante, dados los beneficios del ejercicio durante el embarazo, los fisioterapeutas pueden indicarlo. Los niveles recomendados de actividad física se asociaron positivamente con uno o más aspectos de la calidad de vida relacionada con la salud. En particular, el desempeño físico, la salud general, la vitalidad, el funcionamiento social y la salud mental se ven influidas por los niveles recomendados de actividad física. En esta investigación, los aspectos físicos de la calidad de vida relacionada con la salud, como el dolor corporal y la salud general se asociaron más estrechamente con la actividad física que los aspectos mentales. Estos hallazgos son congruentes con investigaciones previas.

Destacan los autores que los datos obtenidos a partir de mujeres sanas, sin embarazos complicados, pueden ser útiles para la elaboración de normas que evalúen el efecto del embarazo en mujeres con problemas subyacentes de la salud

o complicaciones propias del embarazo. Los efectos a largo plazo del ejercicio sobre la calidad de vida luego del embarazo sólo podrán ser valorados más adecuadamente si el ejercicio es adoptado como una modificación en el estilo de vida. Es necesaria la realización de más estudios que determinen los efectos de los diferentes programas de ejercicio sobre la calidad de vida en embarazadas sanas.

En conclusión, la implementación de un programa de ejercicios aeróbicos supervisado de tres meses de duración durante el embarazo mejoró la calidad de vida relacionada con la salud.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129830



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

Autoevaluaciones de lectura

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	¿Cuál es la prevalencia estimada de hemorragia secundaria del puerperio?	A) Prácticamente nula. B) Entre 0.1% y 2%. C) Entre 3% y 5%. D) Entre 5% y 10%.
2	¿Cuáles son las consecuencias neonatales más importantes, asociadas con los trastornos hipertensivos que aparecen entre las semanas 34 y 37 de la gestación?	A) Mayor índice de internación en salas de cuidados intensivos. B) Mayor índice de neonatos pequeños para la edad gestacional. C) Ambos. D) Depende de la edad de la madre.
3	¿Cuáles son las causas más comunes de pancreatitis aguda durante el embarazo?	A) La litiasis vesicular. B) El consumo de alcohol. C) La hipertrigliceridemia. D) Todas son correctas.
4	¿Cuál de los siguientes trastornos no es más frecuente en los neonatos con macrosomía en comparación con los recién nacidos con peso normal?	A) La hipoglucemia. B) La hemorragia suprarrenal. C) La hiperbilirrubinemia. D) Todos son más frecuentes en los neonatos macrosómicos.
5	¿Cuáles son las consecuencias de las anomalías uterinas congénitas sobre la evolución obstétrica?	A) Aumentan el riesgo de parto pretérmino. B) Aumentan el riesgo de presentación pelviana. C) Aumentan el riesgo de ruptura prematura de membranas. D) Todas ellas.
6	¿Cuál es el abordaje sugerido en las enfermas con cáncer de mama y ganglios centinela negativos en la evaluación rutinaria?	A) El estudio sistemático de niveles tisulares más profundos. B) El estudio sistemático con inmunohistoquímica. C) Ambos. D) Ningún procedimiento adicional.
7	¿Cómo marcador de qué situaciones podría considerarse la hormona antimülleriana (HAM)?	A) De insuficiencia ovárica. B) De síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ). C) De síndrome de hiperestimulación ovárica. D) De todas ellas.
8	¿Cuál de las siguientes situaciones constituye una indicación para la inducción del parto?	A) Embarazo postérmino B) Preeclampsia C) Diabetes gestacional D) Todas son correctas
9	¿Cuál de las siguientes circunstancias relacionadas con el trasplante de células madre hematopoyéticas en adolescentes puede favorecer la aparición de osteoporosis?	A) El uso de alquilantes en el tratamiento de preparación para el trasplante. B) La deficiencia de hormona de crecimiento resultante de la radioterapia craneal. C) El hipogonadismo asociado con el tratamiento de preparación para el trasplante. D) Todas son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Entre 0.1% y 2%.	La hemorragia secundaria del puerperio está considerada como un problema relevante de salud pública cuya prevalencia real no ha sido definida, ya que los casos descritos durante la hospitalización podrían sólo representar las formas graves de la enfermedad. En distintos trabajos, la prevalencia se ha calculado en 0.1% a 2%.	B
2	Ambos.	En un estudio reciente que utilizó la información de una amplia base de datos de los Países Bajos, los neonatos de mujeres con preeclampsia o con hipertensión inducida por la gestación con mayor frecuencia fueron pequeños para la edad gestacional y más frecuentemente debieron ser internados en salas de cuidados intensivos neonatológicos.	C
3	Todas son correctas.	Las opciones mencionadas son las más frecuentes. Otras menos habituales son el hiperparatiroidismo, variaciones anatómicas del páncreas, traumatismos, disfunción del esfínter de Oddi.	D
4	La hiperbilirrubinemia.	En un estudio reciente, la hiperbilirrubinemia fue más frecuente en los neonatos con peso normal.	C
5	Todas ellas.	Éstas son algunas de las complicaciones asociadas con las anomalías uterinas congénitas.	D
6	Ningún procedimiento adicional.	Un amplio estudio no reveló beneficios clínicos significativos asociados con la evaluación adicional de los ganglios centinela con resultados negativos en el análisis histológico rutinario.	D
7	De todas ellas.	La HAM puede utilizarse como un marcador de insuficiencia ovárica, SOPOQ, síndrome de hiperestimulación ovárica y menopausia.	D
8	Todas son correctas.	La inducción del parto está indicada en determinadas situaciones, tales como embarazo postérmino, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y diabetes mellitus gestacional. Una inducción exitosa da como resultado un parto vaginal. Sin embargo, cuando se lleva a cabo en una paciente que presenta condiciones desfavorables del cuello uterino puede terminar en un parto por cesárea.	D
9	Todas son correctas	Todos los factores mencionados contribuyen a la aparición de osteoporosis u osteopenia en adolescentes sometidas a un trasplante de células madre por una neoplasia hematológica.	D