

Hallazgos

Los resúmenes de la sección Hallazgos corresponden a estudios publicados en prestigiosas revistas internacionales, generales o especializadas. Por lo general, cada trabajo de Hallazgos ocupa una página.

5 - Estudio Aleatorizado de la Evolución a Largo Plazo Luego de la Administración de Analgesia Epidural versus no Epidural durante el Trabajo de Parto

Howell CJ, Dean T, Lucking L y colaboradores

Academic Department of Obstetrics and Gynaecology, North Staffordshire Hospital, Staffordshire, Reino Unido

[Randomised study of long term outcome after epidural versus non-epidural analgesia during labour]

British Medical Journal 325:357-360, Ago 2002

Luego del nacimiento no existen diferencias en la incidencia de dolor lumbar, incapacidad o restricción al movimiento entre mujeres que reciben analgesia epidural u otras formas de analgesia durante el trabajo de parto.

La analgesia epidural durante el trabajo de parto se utiliza anualmente en unas 100 000 mujeres en el Reino Unido. Aunque hay registros anecdóticos y series de casos de complicaciones neurológicas en relación con el uso de este tipo de analgesia, no se han realizado investigaciones específicas que evalúen la posibilidad, a largo plazo, luego del nacimiento.

MacArthur y colaboradores fueron los primeros que refirieron la asociación entre la analgesia epidural y el dolor lumbar. Otros grupos encontraron una relación inesperada entre el uso de dicha analgesia y dolor lumbar futuro de más de tres meses de duración. Más aún, luego del ajuste según diversos factores de confusión, los autores de dicha investigación juzgaron que la relación entre ambos fenómenos era causal. Asimismo, algunos trabajos revelaron incidencia significativamente más alta de dolor en mujeres que habían recibido analgesia epidural durante el parto en comparación con mujeres tratadas con otras formas de analgesia.

En virtud del enorme impacto humano, médico y económico que significa el dolor lumbar crónico, los autores consideraron oportuno realizar un estudio prospectivo y controlado para evaluar específicamente este punto.

En la investigación actual determinan el efecto de la analgesia sobre la evolución del trabajo de parto así como

el grado de satisfacción referido por las enfermas. Establecen también el impacto del tratamiento sobre la salud a largo plazo mediante el cuestionario de MacArthur y colaboradores.

Para el estudio original se incluyeron 369 mujeres primigrávidas con fetos en presentación cefálica y gestación a término. Del total, 184 fueron asignadas a analgesia epidural (123 las recibieron; 61, no) y 185 a otros tipos de analgesia (133 las recibieron; 52 recibieron analgesia epidural). Todas ellas fueron invitadas a participar en la fase de seguimiento a largo plazo, completada por 151 mujeres que recibieron analgesia epidural y por 155 pacientes tratadas con otras formas de analgesia.

Los autores comentan que el análisis del dolor lumbar bajo es complejo porque intervienen tanto la experiencia subjetiva y personal como la limitación objetiva de la actividad física. En el trabajo emplean el cuestionario de Roland y Morris, validado en otros estudios para establecer la incapacidad de realizar las tareas cotidianas ocasionada por el dolor lumbar bajo. Se evaluaron movimientos puntuales como flexión y extensión de columna, movilidad de piernas y flexión lateral, entre otros. El estudio se realizó entre 1995 y 1997, y los datos obtenidos fueron analizados por intención de tratar.

En ambos grupos de mujeres, el tiempo promedio desde el parto índice fue de más de dos años (26 meses). La incidencia de dolor lumbar bajo durante o luego del embarazo fue alta pero no hubo diferencias en el momento de inicio. Casi las dos terceras partes de cada grupo refirieron dolor lumbar la semana previa a la entrevista. El dolor lumbar fue común en mujeres que habían recibido tanto analgesia epidural como otras formas de analgesia, pero una mayor proporción de las primeras refirió dolor importante. En cambio, el dolor de más de un año de duración, el dolor persistente y el dolor reciente fueron todos más comunes en las enfermas que no recibieron analgesia epidural. Se determinó la capacidad de movilidad en 117 de 119 mujeres del primer grupo y en 117 de 122 de las que no recibieron analgesia epidural. No hubo diferencias entre ellas en ninguno de los parámetros de motilidad como tampoco en la capacidad de realizar las tareas cotidianas que podrían estar afectadas desfavorablemente por el dolor lumbar.

El estudio demuestra que el uso de analgesia epidural durante el trabajo de parto no se acompaña de más riesgo de desarrollar dolor lumbar a largo plazo, aun al considerar el alto porcentaje de pasaje de un grupo a otro de tratamiento, completamente previsible por el tipo de diseño, agregan los autores.

La investigación demuestra que el dolor lumbar es una manifestación frecuente durante la gestación y luego de ella, independientemente de la analgesia empleada. En conclusión, el estudio a largo plazo brinda fuerte evidencia de que el tipo de analgesia durante el trabajo de parto no influye desfavorablemente en la frecuencia de dolor lumbar futuro. No obstante, se requiere investigación más amplia para establecer con certeza la seguridad de la analgesia epidural en este contexto, señalan finalmente los especialistas.

6 - Autotrasplante Heterotópico de Ovario con Anastomosis Microvascular: Una Nueva Técnica Quirúrgica

Jeremias E, Bedaiwy MA, Gurunluoglu R y colaboradores

Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, EE.UU.

[*Heterotopic autotransplantation of the ovary with microvascular anastomosis: a novel surgical technique*]

Fertility and Sterility 77(6):1278-1282, Jun 2002

En combinación con mejores protocolos de criopreservación, el autotrasplante de ovario con anastomosis vascular surge como una alternativa promisorio para pacientes con riesgo de insuficiencia ovárica prematura.

El trasplante de tejido ovárico, en combinación con la criopreservación, puede preservar la fertilidad en pacientes con riesgo de insuficiencia ovárica prematura. Debido a que cada vez es mayor el número de mujeres que decide tener su primer hijo a mayor edad y a que el 1% de las enfermas experimenta la insuficiencia ovárica prematura antes de los 40 años (en mujeres con amenorrea primaria el porcentaje se eleva a casi un 30%), esta nueva modalidad surge con gran interés. A su vez, los avances en el tratamiento de enfermedades oncológicas mejoraron el índice de sobrevivencia pero, en muchas oportunidades, a expensas de daño permanente de células germinales e insuficiencia ovárica. Por su parte, el trasplante de tejido ovárico también puede ser de utilidad en otras situaciones clínicas asociadas con menopausia prematura, como cirugía repetida de los ovarios, anomalías genéticas y trastornos autoinmunitarios.

Históricamente, los autotrasplantes de ovario se han limitado casi exclusivamente a segmentos de la corteza no vascular injertados en localizaciones ortotópicas o heterotópicas. En algunos modelos animales, el autotrasplante fue posible sin anastomosis vascular y con recuperación de la función endocrinológica.

Sin embargo, los injertos no vasculares sufren daño isquémico considerable hasta que tiene lugar la revascularización. La reducción del intervalo de isquemia luego del implante parece, entonces, uno de los factores esenciales para conservar el potencial reproductivo. Es posible que el injerto con anastomosis vascular represente una opción, señalan los autores.

En el trabajo describen los resultados de un nuevo procedimiento de autotrasplante con anastomosis vascular en una localización accesible, en un modelo animal de ovejas. Se optó por el autotrasplante en la pared abdominal debido a que las ramas de los vasos epigástricos inferiores son aptas para ser anastomosadas con los vasos ováricos.

Se incluyeron cinco ovejas merino no preñadas de 55 a 70 kg. Se les efectuó ooforectomía bilateral laparoscópica con electrocoagulación bipolar. Seguidamente, el ovario derecho fue implantado en la pared abdominal mediante una técnica de microcirugía. Se determinó el tiempo de isquemia caliente y, luego de remover los clampeos, se

inspeccionó la anastomosis y el flujo sanguíneo durante 20 minutos como mínimo. Pasados 7 días en promedio, el trasplante fue observado nuevamente para determinar su apariencia macroscópica, la presencia de folículos maduros, el pulso en la anastomosis arterial y el sangrado a nivel de la incisión. El trasplante fue removido posteriormente para estudio histopatológico. Se dosó en suero el nivel de estradiol y de hormona foliculoestimulante (FSH). Microscópicamente se estableció el número de folículos primarios, folículos secundarios e infarto. Asimismo se consideró el grado de necrosis tisular.

La intervención fue exitosa. La evaluación de los ovarios *in situ* luego de 7 días de la operación mostró que tres ovarios trasplantados eran viables y no tenían signos de necrosis. Según la fase del ciclo menstrual fue posible observar folículos maduros en la superficie. La presencia de sangrado en el sitio de la incisión fue marcador de permeabilidad de los vasos a largo plazo y permitió la separación de dos grupos de animales: con vasos permeables y sin vasos permeables (CVP y SVP, respectivamente).

El nivel sérico de estradiol no difirió significativamente antes del trasplante y después de él en los grupos CVP o SVP. Los hallazgos sugieren que un pequeño remanente tisular de corteza es suficiente para retomar la producción de estradiol.

La concentración sérica de FSH no se modificó considerablemente en el grupo CVP, antes y luego de la cirugía. En cambio, en el grupo de animales SVP se detectó incremento notable en el nivel de FSH, lo cual indicaba insuficiencia ovárica.

Se comprobó un número significativamente más alto de folículos primordiales luego del trasplante en animales CVP en comparación con ovejas SVP. No se constató necrosis significativa en el grupo CVP, mientras que los animales SVP, el nivel de necrosis fue considerable.

Según los expertos, el estudio demuestra que es posible el autotrasplante de ovario con anastomosis vascular en la pared abdominal. En ovejas CVP, el recuento de folículos primordiales fue significativamente superior al observado en animales SVP y la función hormonal, en los primeros, se recuperó completamente. Es posible mejorar aún más la técnica quirúrgica y, en este contexto, la modalidad surge como una nueva opción para preservar tejido ovárico. El tiempo de isquemia caliente (período entre la remoción de los ovarios hasta la reperfusión) fue de aproximadamente 3 horas, intervalo aparentemente razonable, agregan los autores. De hecho, sólo se observó injuria orgánica mínima y la permeabilidad vascular fue sostenida.

A los 7 días de la intervención se observó recuperación hormonal completa a juzgar por los niveles de estradiol y de FSH.

La técnica requiere que un ovario intacto o un segmento sea removido con su vasculatura mientras que los protocolos actuales de criopreservación casi exclusivamente se limitan a porciones corticales no vascularizadas.

La mejora de tales protocolos seguramente se reflejará en mejor evolución de los ovarios autotrasplantados con anastomosis vascular. La propuesta por los autores, con unión de los vasos ováricos a los epigástricos inferiores, parece técnicamente factible. Es posible que este procedimiento se asocie con mejores resultados que los que se observan actualmente con los métodos de injerto y de mantenimiento de ovarios en bancos de órganos, señalan por último.

7 - Crioterapia Guiada por Resonancia Nuclear Magnética en Tumores Fibroides de Útero: Observación Preliminar

Cowan BD, Sewell PE, Howard JC y colaboradores

Departments of Obstetrics and Gynecology and Radiology, University of Mississippi Medical Center, EE.UU.

[Interventional magnetic resonance of uterine fibroid tumors: Preliminary observation]

American Journal of Obstetrics and Gynecology
186(6):1183-1187, Jun 2002

La crioterapia guiada por resonancia nuclear magnética parece una excelente alternativa para el tratamiento de los tumores fibroides de útero. La técnica originó retracción del tumor en la mayoría de las pacientes tratadas.

En casi el 65% de las mujeres en edad menopáusica se identifican miomas uterinos y aproximadamente la mitad de ellos se asocia con síntomas considerables. Los leiomiomas, señalan los autores, son causa de sangrado, presión pelviana y dolor, alteraciones de la imagen corporal y fracaso reproductivo. La histerectomía y la miomectomía son las estrategias convencionales de tratamiento en el caso de tumores sintomáticos, y últimamente se han evaluado otras opciones (resección histeroscópica, ablación endometrial, miomectomía laparoscópica, coagulación con láser y crioterapia, entre otras) destinadas a la mejoría sintomática. Los nuevos estudios de imágenes crearon, asimismo, mejores posibilidades de intervención en caso de tumores fibroides de útero. La resonancia nuclear magnética (RNM) brinda información real de las áreas tratadas y no tratadas con crioterapia, que puede utilizarse en el monitoreo de la respuesta tisular a la energía térmica. En el trabajo, los autores analizan esta última modalidad, crioterapia guiada por RNM, en mujeres con miomas uterinos sintomáticos.

Todas las participantes (n = 9) presentaban tumores grandes cuyo tamaño y configuración se estableció mediante RNM. Ninguna deseaba fertilidad en el futuro y todas referían manifestaciones importantes en relación con el tumor. La intervención se efectuó bajo anestesia general. Las imágenes axiales y sagitales permitieron localizar el tumor, blanco de la crioterapia. La crioblación continuó hasta que la pieza de hielo consumió la totalidad del tumor visualizado.

Las enfermas fueron dadas de alta al día siguiente de la intervención. En cada paciente se calculó el tamaño del tumor tratado y el seguimiento incluyó una RNM luego de 48 a 334 días, durante la cual volvió a calcularse el volumen del tumor.

Ocho de las 9 pacientes originales estuvieron disponibles para el seguimiento luego de la crioblación guiada por RNM. La reducción promedio del volumen fue del 65%.

En 3 enfermas se registraron complicaciones importantes. En la primera ocurrió laceración de un vaso sobre la serosa del tumor fibroide, que continuó sangrando luego de la intervención; el problema se resolvió mediante laparotomía y miomectomía con recuperación completa. La segunda mujer tuvo un defecto del nervio peróneo que remitió cuatro meses luego de la operación. La tercera debió ser internada por náuseas. Las restantes refirieron molestias abdominales leves manejables con antiinflamatorios no esteroides.

Todas las mujeres con tumores fibroides de útero tuvieron mejoría de los síntomas relacionados con sangrado o con la masa abdominal. Sin embargo, 2 pacientes con una masa primaria pelviana tuvieron sangrado uterino luego de la crioblación guiada por RNM. Una de ellas fue sometida a resección histeroscópica de un mioma submucoso pedunculado que resolvió el sangrado. En la otra, el sangrado remitió a los 3 meses de la intervención.

Una de las participantes mostró retracción remarcable de la masa tumoral pero tuvo evidencia de un segundo tumor no tratado inicialmente. Este segundo tumor continuó creciendo por lo que la enferma decidió ser sometida a histerectomía aproximadamente 10 meses después de la crioterapia inicial.

A la fecha del trabajo, comentan los expertos, había una evaluación publicada de una serie de 12 pacientes tratadas con ablación percutánea guiada por RNM. Luego de 12 semanas, el índice de retracción de tumores fibroides uterinos fue del 25% al 49%. En 8 de las 12 enfermas, el procedimiento se asoció con mejoría en la calidad de vida tan importante que se dejó de lado la histerectomía inicialmente planificada.

En el caso de la serie actual, se constató reducción considerable del tamaño de los fibroides uterinos en un corto intervalo. En cambio, Zreik y colaboradores sólo habían encontrado 10% a 12% de reducción en mujeres sometidas a terapias guiadas laparoscópicamente. En opinión de los autores, la RNM brinda ayuda adicional ya que permite la observación precisa del tejido sometido a ablación. La capacidad de tomar imágenes en múltiples planos y su sensibilidad a la temperatura son ventajas considerables, puesto que hacen factible el delineado perfecto del tejido tratado y no tratado. La crioterapia se utiliza con éxito en el tratamiento de lesiones del hígado, próstata, riñón y, ahora, de útero. El sistema *Criohit* alcanza temperaturas máximas de -180 °C en el centro de la bolilla de hielo. Las observaciones preliminares indican que esta alternativa podrá ser de utilidad en el manejo de mujeres con tumores fibroides uterinos sintomáticos.

8 - Estudio Controlado de una Vacuna contra el Papilomavirus Humano Tipo 16

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM y colaboradores

Department of Epidemiology, University of Washington, Seattle, EE.UU.

[A Controlled Trial of a Papillomavirus Type 16 Vaccine]

The New England Journal of Medicine 347(21):1645-1651, Nov 2002

La vacuna en estudio se asocia con reducción importante de la incidencia de infección por el virus y de neoplasia intraepitelial asociada con el mismo.

La infección por papilomavirus humano (HPV) es una enfermedad común de transmisión sexual. Aunque en su mayoría son infecciones benignas, la infección persistente con un serotipo oncogénico se acompaña de mayor riesgo de cáncer cervical y otras neoplasias anogenitales. El serotipo 16 es el más ligado con lesiones malignas. De hecho, está presente en el 50% de los cánceres de cuello de útero y de neoplasia intraepitelial de alto grado así como en el 25% de las de bajo grado.

En teoría, una vacuna que evite la infección persistente con el HPV-16 podría reducir sustancialmente la incidencia de cáncer cervical. El sistema inmune responde a epítopes conformacionales de la cápside viral compuesta por la proteína L1. Las cápsides vacías (partículas símil virus [PSV]) pueden sintetizarse experimentalmente y su inoculación en animales se asoció con protección contra el desarrollo de lesiones.

En estudios preliminares, la vacuna con PSV del HPV-16 mostró buen nivel de tolerancia y desarrollo de elevado título de anticuerpos. En el estudio a doble ciego y aleatorizado, los autores analizan la eficacia de esta vacuna en la prevención de la infección por HPV-16 en mujeres.

Entre 1998 y 1999 se incluyeron 2 392 mujeres de 16 a 23 años de 16 centros de los EE.UU. Las participantes no estaban embarazadas y no tenían antecedente de estudio anatomopatológico (Papanicolaou) anormal de cuello uterino. Tampoco habían tenido más de cinco parejas heterosexuales durante su vida.

La vacuna con PSV del HPV-16 consiste en proteína L1 de la cápside altamente purificada, expresada en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Se absorbe en adyuvante de sulfato de amonio.

Las participantes fueron asignadas a tres dosis de vacuna o de placebo en el día 0, el mes 2 y el mes 6; durante los días siguientes a cada aplicación registraron la temperatura corporal y los síntomas en una planilla.

En el momento del reclutamiento, las mujeres fueron sometidas a estudio anatomopatológico y cepillado cervical, lavado cervicovaginal para evaluar ADN viral y estudio serológico para anticuerpos antiHPV-16. Se efectuó una visita al mes de la tercera dosis de vacuna (mes 7), a los 6 meses (mes 12) y luego cada 6 meses hasta los 48 meses.

Las mujeres con diagnóstico de lesiones intraepiteliales de alto grado, o lesiones escamosas de bajo grado o con células escamosas atípicas de significado incierto fueron

sometidas a colposcopia y tratamiento convencional. El tipo del HPV se conoció mediante reacción en cadena de polimerasa. El nivel de anticuerpos se conoció mediante radioinmunoensayo con un equipo comercial.

El análisis primario de eficacia permitió determinar la utilidad de la vacuna en la reducción de la incidencia de infección persistente por el HPV-16: ausencia de infección en el día 0 y al mes 7, pero con detección viral en dos o más visitas consecutivas separadas por 4 meses o más; biopsia cervical con evidencia de neoplasia intracervical o cáncer de cuello uterino y presencia de ADN del HPV-16 en la muestra anatomopatológica. Entre las 41 mujeres incluidas en el análisis primario de eficacia, 31 reunían el primer criterio, 2 presentaban el segundo, 7 tenían el primero y el segundo, y una sólo tenía el tercer criterio.

La cohorte estuvo representada por las mujeres que recibieron el esquema completo de inmunización, que fueron seronegativas y que no tuvieron evidencia de ADN viral en el momento del reclutamiento y al mes 7. Asimismo, las biopsias al inicio y al mes 7 debían ser negativas.

Un segundo análisis de eficacia incorporó 60 de 101 mujeres con alguna violación al protocolo y un tercer análisis valoró la eficacia de la vacuna en la prevención de la infección por HPV-16 transitoria o persistente.

Un total de 1 194 y 1 198 mujeres recibió la vacuna y placebo, respectivamente. De ellas, 1 533 (64%) fueron incluidas en el análisis primario. Las participantes fueron seguidas, en promedio, 17.4 meses luego de completado el esquema de vacunación.

Después de la última dosis (mes 7), la media geométrica del título de anticuerpos antiHPV-16 fue de 1 510 mMU/ml en las mujeres que recibieron la vacuna y de menos de 6 mMU/ml en las que recibieron placebo.

La incidencia de infección persistente por HPV-16 fue de 3.8 por 100 mujeres año de riesgo en el grupo control y de 0 por 100 mujeres año en el grupo activo ($p < 0.001$). Los 41 casos de infección por HPV-16 ocurrieron en el grupo placebo: 31 infecciones sin lesión cervical intraepitelial, 5 neoplasias intraepiteliales grado 1, cuatro lesiones grado 2 y 1 mujer con ADN viral positivo en la última visita antes de abandonar el protocolo.

Al incluir las 60 mujeres con violaciones al régimen de estudio, 800 participantes recibieron la vacuna mientras que 793 fueron tratadas con placebo. Entre las 1 533 mujeres incluidas en el análisis primario, 74 tenían ADN viral al menos una vez luego del control del mes 7. Ninguna de las 33 mujeres con positividad transitoria para ADN viral en un único control tuvo neoplasia intraepitelial cervical relacionada con el HPV-16. La incidencia de efectos adversos fue semejante en ambos grupos y el más común fue el dolor en el sitio de la inyección.

Los resultados demuestran la elevada eficacia de la vacuna en la prevención de la infección por HPV-16. Todos los casos de nueva infección ocurrieron en el grupo control, por lo que la eficacia de la vacuna fue del 100%. Asimismo, el análisis que incluyó mujeres con alguna violación al protocolo (situación más parecida a lo que ocurre en la práctica) también mostró 100% de eficacia. Finalmente, el análisis en las participantes con evidencia de infección por una única prueba positiva de ADN viral mostró eficacia del 91.2%. Hubo seroconversión en el 99.7% de las vacunadas. Al mes 7, el título de anticuerpos fue 58.7 veces más alto que el registrado en el grupo control. Por lo tanto, la vacuna con PSV del HPV-16 podría ser de enorme utilidad en la prevención de la infección por este virus y de lesiones relacionadas con el agente.

9 - Metotrexato Oral en el Tratamiento del Embarazo Ectópico

Lipscomb GH, Meyer NL, Flynn DE y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, EE.UU.

[Oral methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy]

American Journal of Obstetrics and Gynecology
186(6):1192-1195, 2002

El metotrexato oral puede utilizarse con éxito en el tratamiento del embarazo ectópico; sin embargo, no tiene mayores ventajas en comparación con la droga por vía intramuscular.

Los autores señalan que en los EE.UU. el metotrexato (MTX) por vía intramuscular es la forma común de tratamiento del embarazo ectópico. Según algunos grupos esta alternativa se asocia con maximización del potencial futuro de fertilidad y con menor morbilidad y costo que el tratamiento quirúrgico, por lo que constituye la estrategia de primera línea en el manejo del embarazo ectópico no complicado.

El MTX por vía intramuscular tiene indudablemente numerosas ventajas en comparación con la cirugía, pero no está exento de dificultades. Con las concentraciones actualmente disponibles para uso por vía sistémica se requieren dos inyecciones en sitios separados para poder administrar el volumen necesario de la droga. Las pacientes no suelen ser totalmente complacientes con esta necesidad, añaden los expertos. Otro problema está representado por el manipuleo especial que se recomienda en el caso de este fármaco, al igual que con otras drogas citotóxicas. Los consultorios no están generalmente preparados para cumplir con las recomendaciones de la OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*) en relación con la manipulación del MTX por vía sistémica; aunque probablemente tales recomendaciones sean en verdad exageradas en esta situación, aún están en vigencia. Es por ello que la posibilidad de tratamiento oral se torna particularmente interesante.

La farmacocinética del MTX por vía oral ha estudiada con profundidad. La concentración sérica luego de la administración oral es de aproximadamente 80% a 85% de la que se logra con la aplicación parenteral. Además, en adultos, la presencia de comidas no parece afectar la biodisponibilidad.

Las dosis orales superiores a los 30 a 40 mg/m² se absorben erráticamente, pero la subdivisión de dosis amplias en dosis más pequeñas administradas cada dos

horas parece eliminar la menor absorción que resulta de dosis más altas.

En la actualidad, los protocolos con MTX sistémico consisten en la administración de 50 mg/m² y una dosis de 60 mg/m² teóricamente se asociaría con el nivel plasmático necesario. Esta dosis más amplia se tolera bien y tiene un perfil de toxicidad semejante al de 50 mg/m² cuando son administrados a mujeres para terminar el embarazo, durante el primer trimestre. En el trabajo, los autores evalúan la aplicabilidad de esta opción.

Se incluyeron mujeres con embarazo ectópico tubárico diagnosticado mediante un algoritmo que consiste en la determinación de los niveles de gonadotropina coriónica humana (hCG), concentración de progesterona en suero y ecografía transvaginal. Dicho protocolo se usa ampliamente en los EE.UU. para establecer el diagnóstico de embarazo ectópico.

Las pacientes debían estar hemodinámicamente compensadas, no deseaban ser sometidas a cirugía y aceptaron realizar las visitas pautadas de seguimiento. El tamaño de la gestación, determinado por ecografía transvaginal, no debía exceder los 4 cm (en ausencia de actividad cardíaca) o los 3.5 cm (con actividad cardíaca). El MTX se administró por vía oral en dosis de 60 mg/m² en forma de tabletas de 2.5 mg cada una, en 2 dosis separadas por 2 horas. Al cuarto y séptimo días se efectuaron nuevas determinaciones de hCG. Cuando la concentración declinó 15% o más, su nivel se monitoreó semanalmente hasta que fuese igual o inferior a las 15 mIU/ml. En cambio, en ausencia de un descenso inicial del 15% entre el cuarto y el séptimo día, se repitió la dosis de 60 mg/m². Cuando luego de 3 dosis en total el nivel de hCG no se redujo en la forma esperada, las mujeres fueron sometidas a cirugía.

Se enrolaron 22 pacientes, 19 de las cuales (86%) fueron tratadas exitosamente. El nivel inicial promedio de hCG, en los casos exitosos y sin éxito, fue de 2 690 y 4 179 mIU/ml, respectivamente (diferencia estadísticamente no significativa, $p = 0.55$). Tampoco se registraron diferencias sustanciales en el tamaño de la gestación y dosis de MTX entre ambos grupos. El tiempo promedio para que los valores de hCG descendieran por debajo de las 15 mIU/ml fue de 36.5 días.

El 86% de las enfermas tuvo al menos un episodio de dolor durante el período de tratamiento. Además del dolor, los síntomas gastrointestinales fueron los efectos adversos más comunes. Ninguna enferma presentó estomatitis, pérdida del cabello o fotosensibilidad. Quince, 5 y dos enfermas recibieron un ciclo, 2 ciclos y 3 ciclos de MTX, respectivamente.

Si bien el MTX por vía intramuscular se asocia con ventajas indudables en comparación con el tratamiento quirúrgico, su uso también conlleva ciertas dificultades, potencialmente evitables con el fármaco por vía oral.

El trabajo actual incluye pocas enfermas por lo que es difícil efectuar comparaciones con el MTX por vía sistémica. Los autores señalan que el índice de éxito fue inferior al referido por su institución (91.4% versus 86%) pero está dentro del porcentaje obtenido en otros servicios. Sólo el 68% de las mujeres fue tratada exitosamente con un único ciclo de medicación (en comparación con el 82.5% de las pacientes que reciben la droga por vía intramuscular). El perfil de seguridad es aceptable: la mayoría de los efectos adversos fue leve y tolerable. No obstante, los resultados parecen indicar que la alternativa de terapia oral ofrece escasas ventajas en comparación con la opción tradicional de tratamiento sistémico, agregan finalmente los expertos.

10 - Efecto de la Meperidina y Prometazina sobre los Índices de la Frecuencia Cardíaca Fetal durante la Fase Activa del Trabajo de Parto

Solt I, Ganadry S y Weiner Z y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynecology, Rambam Medical Center and Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology Haifa, Israel

[*The Effect of Meperidine and Promethazine on Fetal Heart Indices during the Active Phase of Labor*]

The Israel Medical Association Journal 4:178-180, Mar 2002

La administración materna de meperidina y prometazina tiene un efecto significativo sobre los índices de la frecuencia cardíaca fetal durante la fase activa del trabajo de parto.

La meperidina y prometazina se utilizan ampliamente para aliviar el dolor durante el trabajo de parto. El agregado de prometazina aumenta el efecto sedante de la meperidina y puede acortar el trabajo de parto. Investigaciones anteriores habían mostrado diversos efectos de ambos fármacos (tanto aislados como combinados) sobre la madre y el feto, pero en muchas de ellas la valoración visual de los cambios aumentó la variabilidad de los resultados. La introducción de un sistema computarizado de monitoreo fetal permite una valoración objetiva. El propósito del estudio actual es establecer el efecto de ambas drogas sobre los índices de frecuencia cardíaca fetal (FCF) durante la fase activa del trabajo de parto.

El grupo de estudio estuvo integrado por 14 mujeres sanas con embarazo único y sin complicaciones obstétricas. Todos los fetos eran normales y ninguna mujer había recibido medicación (narcóticos o sedantes) antes del estudio. Las madres estaban en fase activa del trabajo de parto, con una dilatación cervical de 4 a 7 cm.

El monitoreo fetal se realizó con el *System 8000, Oxford, Sonicaid, UK*, que permite la medición del intervalo de pulso y el cálculo de la FCF en milisegundos. Los intervalos de pulso se promedian en períodos de 3.75 segundos.

Las aceleraciones se definen como los cambios en la FCF de más de 10 o más de 15 latidos por minuto por encima del basal durante 15 segundos. Las desaceleraciones son modificaciones en la FCF en más de 10 latidos por minuto por debajo de la basal durante un minuto, de 20 latidos por minuto durante medio minuto o de 25 latidos por minuto durante al menos 0.25 minuto. El rango minuto se define como la diferencia entre el intervalo de pulso máximo y mínimo en un minuto. El intervalo de pulso promedio entre períodos de 3.75 segundos se considera variación a corto plazo. Un episodio de variación alta o baja de la FCF se identifica cuando, en 5 o 6 minutos consecutivos, el rango minuto promedio es de más de 32 o de menos de 30 milisegundos, respectivamente.

Según el deseo de la enferma, se administró una combinación de 50 mg de meperidina y 25 mg de prometazina en forma intravenosa. Los registros cardíacos

fetales se evaluaron desde 40 minutos antes y 40 minutos después de la administración de la medicación.

Las catorce mujeres dieron a luz niños normales. El índice APGAR a los 5 minutos fue de 10 en 13 recién nacidos y de 8 en el niño restante. En todos los casos se dispuso de registros adecuados para el análisis. La tasa de pérdida de la señal fue de 6.6% antes del tratamiento y de 5.3% luego de él (diferencia no significativa).

Las aceleraciones (las de al menos 10 y las de al menos 15 latidos por minuto) se redujeron de modo significativo, los episodios de variación alta descendieron y los episodios de variación baja aumentaron de manera considerable con la medicación. La variación a corto plazo también mostró importante reducción. En cambio, no hubo modificaciones significativas en la FCF basal.

No se registraron episodios de desaceleración antes del tratamiento. Después de él, se registró un único período de desaceleración en tres casos (diferencia no significativa). No hubo diferencias entre el número de contracciones uterinas antes de la terapia y después de ella.

Numerosas investigaciones intentaron cuantificar el efecto de la meperidina y prometazina sobre la madre y el feto. En el trabajo actual, ambos fármacos se administraron en forma simultánea. El agregado de prometazina acentúa el efecto sedante de la meperidina y permite reducir la dosis de esta última. Más aún, algunas investigaciones encontraron que la combinación se asocia con acortamiento del trabajo de parto. El período de registro fue demasiado corto para evaluar el efecto de las drogas sobre el trabajo de parto. Por otra parte, el registro externo no permite la medición cuantitativa de la intensidad de las contracciones uterinas.

Los datos en relación con el efecto de la meperidina sobre diferentes índices de FCF son contradictorios. Lieberman y colaboradores no encontraron que la meperidina tuviera efecto sobre la FCF en casos con actividad uterina contráctil normal. En cambio, se registró un descenso en la FCF y desaceleraciones en casos de hiperestimulación uterina en asociación con la administración del fármaco. Aunque algunos estudios encontraron reducción en la variabilidad entre latido y latido, otros trabajos, como el de Giannina y colegas, no pudieron confirmar estos hallazgos. Los resultados de estos investigadores son particularmente interesantes porque llevaron a cabo su experiencia con un equipo similar al del trabajo actual. Por este motivo es muy improbable que las diferencias entre un estudio y otro sean atribuibles al método de registro. Giannina y colegas evaluaron el efecto de la meperidina mientras que en el ensayo actual se evalúa la acción de la meperidina más prometazina; se ha visto que esta última puede reducir la variabilidad de la FCF.

Una menor reactividad de la FCF podría indicar compromiso fetal. En el trabajo actual sólo se incluyeron mujeres en buen estado de salud y fetos normales, y la evolución de todos los recién nacidos fue favorable. Así, los cambios observados parecen efecto de la medicación más que signo de compromiso fetal.

El efecto analgésico máximo, luego de la administración de meperidina, ocurre entre los 5 y 10 minutos, y el pasaje al feto tiene lugar de modo muy rápido. Por lo tanto, el período de análisis desde 40 minutos antes hasta 40 minutos después de la medicación parece adecuado.

Los resultados del análisis objetivo de los índices de FCF apuntan a que la administración materna de meperidina y prometazina se asocia con cambios sustanciales en los índices de FCF durante la fase activa del trabajo de parto, concluyen los especialistas.

11 - Terapia Multimodal con Tratamiento Neoadyuvante con Metotrexato, Vinblastina, Doxorubicina y Cisplatino (MVAC) en Cáncer Cervical Estadio IIB a IV

Dowdy SC, Boardman CH, Wilson TO y colaboradores

Section of Gynecologic Surgery; Division of Medical Oncology, Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

[Multimodal therapy including neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) for stage IIB to IV cervical cancer]

American Journal of Obstetrics and Gynecology
186(6):1167-1173, Jun 2002

En pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado, la quimioterapia adyuvante se asocia con elevado índice de respuesta y aceptable nivel de toxicidad.

La ACM (American Cancer Society) estimó que en el año 2000 ocurrieron 12 800 nuevos casos de cáncer cervical invasivo en los Estados Unidos. A pesar de la aplicación de esquemas eficaces de rastreo, en muchos casos la neoplasia se diagnostica en etapas avanzadas, como consecuencia de lo cual se produce la muerte de unas 4 600 mujeres por año. Más aún, en muchos países en vías de desarrollo, el cáncer cervical representa la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. Cuando se lo diagnostica en forma precoz, es tratable con cirugía o con terapia radiante, pero en etapas avanzadas la terapia es mucho menos eficaz. Así, en las lesiones en estadio IA el índice de sobrevida se aproxima al 100%, mientras que en el estadio III la sobrevida a los 5 años sólo es del 40% al 60%. El tratamiento tradicional del cáncer cervical en estadio IIB a IVA ha consistido en braquiterapia combinada con teleterapia. Estudios más recientes muestran que la radiación en combinación con cisplatino semanal aumenta el índice de respuesta de modo sustancial. Aún así, la recurrencia local y a distancia es un fenómeno frecuente.

En pacientes con neoplasia no pasible de cirugía se ha intentado la quimioterapia, con índices de respuesta completa del 15% al 30%. El esquema bleomicina, cisplatino e ifosfamida es, incluso, más alentador pero se acompaña de toxicidad neurológica importante.

En un ensayo en fase II, los autores habían constatado que la combinación de cuatro drogas (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino [MVAC]) se asocia con un índice de respuesta del 66%. Otros estudios también revelaron que esa combinación se acompaña de considerable índice de recidiva. En el trabajo actual, los autores analizan la eficacia a largo plazo del MVAC en combinación con cirugía o radioterapia.

Se incluyeron 49 mujeres con cáncer cervical y vaginal avanzado sometidas a MVAC neoadyuvante entre 1989 y 1997. El régimen de quimioterapia consistió en ciclos cada 4 semanas de metotrexato en dosis de 30 mg/m² en forma intravenosa (iv) en los días 1, 15 y 22; vinblastina en dosis de 3 mg/m² iv en los días 2, 15 y 22; doxorubicina, 30 mg/m² el día 2, y cisplatino en dosis de 70 mg/m² por vía iv el día 2. Según la tolerancia se intentaron 3 a 4 ciclos de quimioterapia con ajuste de la dosis según parámetros hematológicos, toxicidad neurológica y de

mucosas, y funcionalidad renal. Luego de la quimioterapia exclusiva o combinada con cirugía, la mayoría de las enfermas recibió irradiación externa de pelvis, braquiterapia o radioterapia de campo extendido según la localización de la lesión inicial.

La edad promedio de las enfermas era de 52.2 años y, en la mayoría de los casos, el cáncer era de tipo escamoso. El 27%, 51% y 22% tenían patología en estadio II, III y IV, respectivamente. El 87.8% recibió 3 ciclos o más de quimioterapia. El 72% presentó toxicidad grado 3 o 4, esencialmente leucopenia. No hubo fallecimientos relacionados con la terapia farmacológica. El 84% recibió alguna forma de tratamiento radiante.

La edad, antecedente de tabaquismo, subtipo histológico y número de ciclos de MVAC no difirieron entre el subgrupo sometido a cirugía y el subgrupo no quirúrgico.

En el 90% se constató regresión clínica, según criterios radiográficos y en el examen físico. En el 35% se consideró respuesta clínica completa mientras que en el 55%, la respuesta clínica fue parcial. Cinco enfermas fallecieron como consecuencia de la patología. En pacientes con patología en estadio III, la sobrevida específica de enfermedad fue del 60%.

Entre las 34 enfermas pasibles de cirugía, el 62% tuvo tumor residual de menos de 2 cm en la muestra patológica. Sólo en una de las 13 mujeres con lesión de 2 cm o más en la laparotomía no se efectuó resección completa. Por lo tanto, 33 de las 34 pacientes no tenían evidencia macroscópica de lesión al completar el procedimiento.

El índice de sobrevida a los 5 años, en pacientes con muestras patológicas con tumor residual de menos o de más de 2 cm, fue de 81% y 42%, respectivamente. En igual orden, el índice de recidiva fue del 24% y del 67%.

Cinco de las 21 enfermas con tumor residual de menos de 2 cm tuvieron recurrencia. Ninguna recidiva estuvo localizada en la pelvis. En las 13 pacientes con tumor residual de 2 cm o más, 5 de las 8 recurrencias se localizaron en pelvis.

Entre las 15 enfermas no operadas, 7 se negaron a la terapia radiante y fallecieron como consecuencia de la neoplasia, con una sobrevida promedio de 9.1 meses. En las 8 mujeres no operadas que recibieron quimioterapia y radioterapia, el tiempo de vida promedio hasta la muerte fue de 12 meses. Sin embargo, en este subgrupo, dos tuvieron una larga sobrevida.

En las 20 pacientes con patología recurrente, el intervalo promedio hasta la recidiva fue de 14.3 meses. Sólo dos de ellas fueron tratadas exitosamente con terapia adicional, con un lapso libre de enfermedad luego de la recurrencia de 44.4 y de 54 meses, respectivamente, hasta la fecha de publicación del estudio.

Las restantes 18 murieron luego de la recidiva tumoral. En ellas, el tiempo promedio desde la recurrencia hasta el fallecimiento fue de 7.6 meses.

El cáncer de cuello uterino avanzado puede generar un efecto de masa con compresión de los uréteres o puede sufrir necrosis como consecuencia de lo cual se generan fistulas vesicovaginales o rectovaginales. En estos casos, el tratamiento es difícil, más aún cuando hay enfermedad extrapelviana.

En el estudio, la quimioterapia adyuvante con MVAC se asoció con un índice de respuesta clínica del 90% y un índice de respuesta clínica completa del 35%. Aunque la modalidad no parece suficiente para evitar el desarrollo de metástasis a distancia, se asocia con un buen control pelviano. La investigación venidera brindará resultados definitivos en relación con la sobrevida a largo plazo.

12 - Los Anticonceptivos Orales Suprimen la Proliferación Celular y Aumentan la Apoptosis de Tejido Endometrial Eutópico de Pacientes con Endometriosis

Meresman GF, Augé L, Barañao RI y colaboradores

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME); Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER), Buenos Aires, Argentina

[Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis]

Fertility and Sterility 77(6):1141-1147, Jun 2002

Los anticonceptivos orales son útiles en el tratamiento de la endometriosis porque aumentan la muerte celular y reducen la proliferación de células endometriales.

Durante el ciclo menstrual, comentan los autores, el endometrio humano sufre una serie de transformaciones estructurales dependientes del nivel de hormonas esteroides. La proliferación celular es estimulada por el 17 β -estradiol y alcanza su nivel máximo en el momento de la ovulación, con declinación posterior por acción de la progesterona. Durante la menstruación, el endometrio uterino se elimina por un proceso combinado de necrosis y apoptosis. Esta última es una forma de muerte celular programada, regulada genéticamente, cuya participación es esencial en los cambios cíclicos que ocurren durante el ciclo menstrual. Se ha visto que la apoptosis del endometrio está regulada también por el nivel de hormonas esteroides.

Hopwood y colaboradores mostraron cambios en la apoptosis de las glándulas del epitelio del endometrio humano a través del ciclo menstrual. Publicaciones más recientes confirmaron la presencia de apoptosis endometrial, fundamentalmente en la fase secretoria tardía del ciclo menstrual. La apoptosis, señalan los autores, está controlada por varios genes, entre ellos el Bcl-2, que promueve la supervivencia celular al bloquear la apoptosis.

La endometriosis se define por la presencia de tejido endometrial fuera del útero y es una de las patologías más frecuentes en mujeres en edad reproductiva. Recientemente se observó, además, que los focos de endometriosis extrauterina tienen mayor supervivencia, tanto a nivel epitelial como del estroma. Los anticonceptivos orales (AO) combinados son una de las opciones de tratamiento para mujeres con endometriosis, especialmente luego de la ablación quirúrgica, a fin de evitar la progresión o recurrencia. Asimismo, son fármacos de primera línea en el manejo del dolor asociado con la patología. Sin embargo, aún se desconoce el efecto de los AO sobre el endometrio eutópico de pacientes con endometriosis, objetivo del estudio actual.

Se evaluaron 26 mujeres con ciclos ovulatorios regulares que no habían recibido ningún tratamiento médico por endometriosis en los 12 meses anteriores. En trece de ellas, el diagnóstico de endometriosis se efectuó por laparoscopia e histología. El grupo control estuvo integrado por 13 pacientes sometidas a laparoscopia por dolor pélvico pero sin endometriosis.

En todas las enfermas se tomaron muestras de endometrio eutópico entre los días 7 a 10 del ciclo. En pacientes con endometriosis se tomaron muestras antes y después de 30 días de tratamiento con AO (desogestrel, 0.15 mg + etinil estradiol en dosis de 30 μ g por día).

La apoptosis se identificó por fragmentación del ADN mediante la técnica de la deoxinucleotidiltransferasa terminal (TUNEL) con un equipo comercial. Se realizó inmunohistoquímica para detectar expresión de la proteína Ki-67, Bcl-2 y Bax (el complejo Bcl-2/Bax ejerce la acción proliferativa) con anticuerpos monoclonales. Los expertos recuerdan que sólo se detecta inmunorreactividad para Ki-67 en células en división, por lo que el índice Ki-67 puede utilizarse como un marcador de la proliferación celular.

El tejido endometrial a nivel epitelial y del estroma de las pacientes con endometriosis mostró un grado significativamente más alto de proliferación celular en comparación con las controles. Luego de la exposición a los AO, el estudio histológico reveló transformación endometrial con tendencia a cambios atróficos (escasa proliferación y pocas glándulas). Esta apariencia morfológica se correlacionó con el índice Ki-67. Después del tratamiento, hubo un nivel significativamente más bajo de proliferación celular en comparación con el índice obtenido antes del tratamiento, tanto en el epitelio como en el estroma. La terapia hormonal se acompañó de normalización del índice Ki-67 en mujeres con endometriosis, ya que los valores no difirieron sustancialmente de los observados en las controles.

Al inicio se registraron niveles considerablemente más bajos de apoptosis en pacientes con endometriosis comparadas con las controles. Las mujeres con la patología mostraron incrementos significativos de los niveles de apoptosis, luego del tratamiento con AO, en el epitelio y en el estroma. Los valores postratamiento del grupo activo y de las controles fueron comparables.

Las mujeres con endometriosis tuvieron mayor expresión de Bcl-2 en relación con las controles. Este incremento se relaciona con menor nivel de apoptosis en las enfermas. Asimismo, en ellas se constató un descenso en la expresión de Bcl-2 luego de la exposición a AO coincidentemente con la atrofia observada histológicamente. La expresión de dicha proteína fue similar, luego del tratamiento, a la del grupo control.

La terapia con AO se asoció con aumento considerable en la expresión de la proteína Bax en endometrio de enfermas con endometriosis.

La etiopatogenia de la endometriosis sigue siendo controvertida, pero la teoría más aceptada considera que es consecuencia de la migración de endometrio eutópico por flujo retrógrado transubarario hacia la cavidad peritoneal. Sin embargo, aún no se comprende por qué sólo en algunas mujeres aparece la enfermedad, dado que el flujo retrógrado es un fenómeno relativamente frecuente. Recientemente los autores demostraron un descenso significativo en el nivel de apoptosis en tejido endometrial en estas pacientes. En el trabajo actual no sólo se confirman las observaciones anteriores sino que se comprueba un aumento en la proliferación celular a nivel epitelial y del estroma en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis. Los hallazgos indican no sólo menor apoptosis sino también mayor proliferación celular en la generación de la entidad, lo cual podría favorecer la supervivencia tisular en localizaciones ectópicas.

La administración de AO se acompañó de modificaciones favorables, menor proliferación y mayor nivel de apoptosis, dos factores que posiblemente tomen parte en la etiopatogenia.

13 - Evidencia de Compromiso Fetal en el Proceso Patológico de la Corioamnionitis Clínica

Chaiworapongsa T, Romero R, Kim JC y colaboradores

Perinatology Research Branch, National Institute of Child Health and Human Development, Department of Obstetrics and Gynecology, Detroit, Michigan, EE.UU.

[Evidence for fetal involvement in the pathologic process of clinical chorioamnionitis]

American Journal of Obstetrics and Gynecology
186(6): 1178-1182, Jun 2002

La concentración plasmática de interleuquina 6 en vena umbilical está elevada en neonatos nacidos de madres con evidencia de corioamnionitis clínica, lo cual sugiere la participación fetal en el proceso patológico.

La corioamnionitis (CA) clínica e histológica es un factor de riesgo de evolución neonatal adversa. Más aún, se sabe que la infección materna, incluso la infección intrauterina, es un factor de riesgo de secuelas fetales a largo plazo, como parálisis cerebral. Las interleuquinas (IL) proinflamatorias parecen participar en el mecanismo de la CA productor de sepsis neonatal, injuria cerebral y displasia broncopulmonar.

La IL-6 es una citoquina con múltiples funciones producida por una amplia variedad de células. Se considera que ejerce un papel crucial en la regulación de la respuesta del huésped a la infección y al daño tisular. La concentración plasmática de IL-6 se utilizó como marcador del síndrome de respuesta inflamatoria fetal y en el diagnóstico de sepsis neonatal. Asimismo, se correlacionó con el riesgo futuro de desarrollo de lesiones en la sustancia blanca del cerebro de neonatos pretérmino y de parálisis cerebral en neonatos nacidos a término.

La CA clínica se diagnostica cuando la madre presenta fiebre y signos y síntomas de inflamación intrauterina (dolor a la palpación, secreción maloliente y leucocitosis), pero aún no está establecida la frecuencia ni la gravedad de la inflamación fetal sistémica. En el trabajo actual, de diseño transversal, los autores intentan establecer el impacto y la participación fetal en la CA, mediante el dosaje plasmático de IL-6.

Se compararon los niveles séricos de IL-6 en sangre de vena umbilical en mujeres con evidencia de CA con los niveles de las que no la tenían. La CA se diagnosticó en mujeres con fiebre de 37.8 °C o más alta más 2 de los siguientes criterios: dolor a la palpación uterina, secreción vaginal de mal olor, leucocitosis (recuento de glóbulos blancos de más de 15 000 células/mm³) y taquicardia fetal (por encima de los 160 latidos por minuto).

El grupo control estuvo integrado por pacientes sin complicaciones médicas, quirúrgicas u obstétricas, con trabajo de parto espontáneo. La edad gestacional mínima requerida para participar fue de 35 semanas.

Se tomaron muestras de sangre de vena umbilical y, en un grupo de pacientes, también de arteria umbilical. La concentración de IL-6 se conoció por inmunoensayo.

Entre 1998 y 2000, 137 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión: 26 integraron el grupo de estudio (CA) mientras que las restantes 111 formaron el grupo control. Las enfermas con CA tuvieron mayor frecuencia de nuliparidad, de inducción del parto y de analgesia medular en comparación con las mujeres del grupo control. Ninguna de las enfermas recibió anestesia general y todas eran de origen hispánico. Los recién nacidos de madres con CA tuvieron un índice más alto de bajos puntajes APGAR (por debajo de 7) al minuto. Entre las 26 pacientes con CA, 21 recibieron ampicilina y gentamicina, tres recibieron un único antibiótico (ampicilina, penicilina o cafazolina), una fue tratada con eritromicina y gentamicina mientras que la restante no fue medicada con antibióticos. Ninguna de las enfermas recibió esteroides por la cercanía del parto a término (más de 35 semanas).

La concentración promedio de IL-6 en plasma de vena umbilical fue mayor en neonatos de madres con CA en comparación con los recién nacidos del grupo control (27.4 pg/ml vs. 2.13 pg/ml, respectivamente; $p < 0.001$).

El 62% y el 54% de los neonatos de madres con CA presentaron concentraciones de IL-6 en vena umbilical por encima de 11 pg/ml y de 18 pg/ml, respectivamente. Luego del ajuste según número de partos, edad gestacional en el momento del parto, inicio del trabajo de parto (espontáneo o inducido), tipo de anestesia y analgesia, modo de nacimiento y bajo índice APGAR al minuto, la CA se asoció significativamente con los niveles de IL-6.

En el 54% de las enfermas se dispuso de muestra de vena y de arteria umbilical. El nivel promedio de IL-6 en arteria fue sustancialmente más alto en recién nacidos de madres con CA en comparación con los neonatos del grupo control (43.6 pg/ml vs. 1.94 pg/ml; $p < 0.001$).

Una proporción mayor de niños nacidos de mujeres con CA tuvo niveles de IL-6 en plasma arterial superior al de vena umbilical, en comparación con el grupo control. Entre las enfermas con CA, un número mayor tuvo concentración plasmática elevada de IL-6 en arteria umbilical en relación con vena umbilical. En cambio, en el grupo control, el porcentaje de pacientes con IL-6 alta en arteria umbilical fue casi igual al que tuvo IL-6 elevada en vena umbilical. En ambos grupos se constató una correlación significativa entre las concentraciones plasmáticas de IL-6 en arteria umbilical y vena umbilical.

No se observó correlación entre el intervalo desde el diagnóstico hasta el nacimiento y la concentración plasmática de IL-6 en vasos umbilicales. El estudio demuestra que los neonatos de madres con evidencia clínica de CA tienen concentraciones significativamente superiores de IL-6 en vasos umbilicales en comparación con los recién nacidos de madres sin infección. El gradiente arteriovenoso observado en neonatos nacidos de mujeres con CA orienta hacia el origen fetal de la elevada cantidad de IL-6 en plasma.

Originalmente se definió el síndrome de inflamación fetal en presencia de niveles de IL-6 por encima de los 11 pg/ml. Dicho nivel se asoció con incipiente inicio de parto prematuro en presencia de ruptura de membranas, con falta de respuesta al tratamiento tocolítico, con compromiso multisistémico y con morbilidad fetal adversa aun después del ajuste según la edad gestacional. Independientemente del umbral de corte que se utilice, la elevación de la IL-6 en vasos umbilicales se asoció con mayor frecuencia de complicaciones neonatales, como sepsis, displasia broncopulmonar y parálisis cerebral. En opinión de los expertos, la IL-6 ejerce múltiples efectos biológicos y su dosaje podría representar un marcador más de inflamación fetal.

14 - Efecto sobre el Endometrio del Tratamiento Prolongado con Terapia Hormonal de Reemplazo Continua con Estrógenos y Progesterona: Estudio de Seguimiento

Wells M, Sturdee DW, Barlow DH y colaboradores

Academic Unit of Pathology, Section of Oncology and Pathology, Division of Genomic Medicine, University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido

[Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study]

British Medical Journal 325:239-243, Ago 2002

El tratamiento prolongado con 2 mg de estradiol y 1 mg de noretisterona en forma combinada y continua no se asocia con mayor riesgo de desarrollo de hiperplasia o neoplasia endometrial.

En estudios previos, los autores habían encontrado mayor prevalencia de hiperplasia endometrial compleja en mujeres posmenopáusicas tratadas con terapia hormonal de reemplazo (THR) secuencial con estrógenos y progesterona en comparación con las que no recibían dicho tratamiento. Otras investigaciones mostraron, asimismo, incremento en el riesgo de carcinoma endometrial con el uso de tales tratamientos durante períodos prolongados. La falta de adhesión por la hemorragia cíclica y la preocupación por un eventual cáncer motivaron la búsqueda de otras alternativas de sustitución hormonal, comentan los expertos.

La THR continua combinada, en la cual los estrógenos y la progesterona se administran diariamente en forma simultánea, se utiliza cada vez con más frecuencia. Tales esquemas evitan las complicaciones cíclicas que acompañan al tratamiento secuencial

a la vez que brindan protección endometrial sin sangrado, lo cual aumenta la adhesión. Sin embargo, aún se necesita información precisa en relación con la seguridad de esta opción. Los estudios al respecto sólo incluyeron tratamientos cortos, de hasta 3 años.

Los autores recuerdan que el endometrio se torna atrófico dentro de los 6 meses del inicio de la THR continua combinada, que incluye 2 mg de 17 β -estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona. En la mayoría de los casos el endometrio no puede analizarse porque las biopsias contienen escaso material. La THR combinada continua suprime el sangrado y, en la mayor parte de las mujeres, transforma el endometrio hiperplásico en atrófico luego de 3 a 9 meses de tratamiento.

En el estudio actual, los autores analizan los efectos de la THR continua combinada sobre la histología del endometrio y el patrón de sangrado en mujeres tratadas hasta cinco años. En su opinión, el presente es el estudio más prolongado, disponible en la literatura.

El estudio tuvo carácter abierto, prospectivo y multicéntrico, y evaluó receptoras de THR continua combinada durante 9 meses. Luego, las que completaron la primera fase y deseaban continuar con la THR la extendieron hasta los 5 años. Se tomaron biopsias de endometrio por aspiración al inicio de la THR, a los nueve meses, entre los 24 y 36 meses y después de los 5 años. Las muestras fueron analizadas por un anatomopatólogo independiente que desconocía los detalles clínicos de las participantes.

La parte final de la investigación incluyó 534 mujeres, 360 de las cuales habían recibido THR secuencial antes del presente estudio, 164 no habían recibido tratamiento de sustitución y 10 habían sido tratadas solamente con estrógenos. Las características de las participantes fueron similares de forma tal que los datos se analizaron en forma conjunta. La duración promedio de la THR continua fue de 4.4 años. Se dispuso de información histológica previa en 531 mujeres, a los 9 meses de comenzada la THR continua en 526, luego de 24 a 36 meses en 465, y luego 5 años o de abandonado el protocolo en 398 participantes. No se detectó ningún caso de hiperplasia endometrial o de carcinoma. La mayoría de las modificaciones histológicas consistieron en pólipos benignos endocervicales o endometriales.

Se comprobó hiperplasia compleja en 21 mujeres que habían recibido THR secuencial y en una enferma tratada sólo con estrógenos, y 16 de ellas completaron los cinco años de THR continua. En las 22 mujeres, la histología mostró reversión de la hiperplasia endometrial compleja a los 9 meses de tratamiento, sin recidivas hasta completar el esquema o su interrupción prematura.

No se comprobó ningún caso de hiperplasia endometrial o de transformación maligna a lo largo de los 5 años de THR combinada continua. Más aún, en todas las mujeres en quienes había antecedente de hiperplasia compleja en asociación con la THR secuencial o con el tratamiento exclusivo con estrógenos, la THR continua combinada indujo reversión histológica a la normalidad luego de 9 meses. Asimismo, el estudio actual demuestra que la alteración no recidiva, por lo que brinda un aval importante de seguridad.

La mayoría de los estudios anteriores incluyeron sólo un pequeño número de participantes o fueron de muy corta duración. En cambio, el trabajo actual confirma que el tratamiento a largo plazo, hasta 5 años, con estrógenos y progesterona en forma continua y combinada no se asocia con el desarrollo de hiperplasia o alteración maligna. Además, la hiperplasia endometrial revierte en relación con dicho esquema de THR. El riesgo de desarrollo de cáncer de endometrio no parece ser mayor al que se observa en mujeres que nunca han recibido THR.

El carcinoma endometrial sólo se diagnosticó ocasionalmente en mujeres tratadas en forma continua y combinada con estrógenos y progesterona. En la mayoría de esos casos existía antecedente de terapia estrogénica exclusiva o con estrógenos combinados con progesterona durante menos de 10 días o historia familiar de carcinoma de endometrio.

A pesar de los resultados alentadores, los autores opinan que se requiere mayor investigación en tratamientos más prolongados aún y con dosis más bajas de estrógenos, tal como se tiende en el presente. Asimismo, resta establecer el papel de la THR continua combinada en el tratamiento de la hiperplasia endometrial compleja en mujeres posmenopáusicas que no reciben ninguna forma de terapia hormonal sustitutiva.