

# Pescando en Internet

RICARDO TOPOLANSKI

## Contents

Relación entre la obesidad y el cáncer de endometrio. Conocimiento limitado del público

2

La progesterona inhibe las contracciones del miometrio humano, pero no el caproato de 17-alfa hidroxiprogestero

6

**Viernes 7**

NOVIEMBRE | 2008

Victor Vasarely



Vasarely nació en Pécs, Hungría, el 9 de abril de 1906 y murió en Francia, el 15 de marzo de 1997. Fue un artista al que se ha considerado a menudo como el padre del Op Art o *arte óptico*. Comenzó a estudiar medicina en Hungría, pero dejó la carrera al cabo de dos años. Se interesó entonces por el arte abstracto y por la escuela de Muheely (principios de la Bauhaus), fundada en Budapest (Hungría) por un alumno de la Bauhaus. Le atrajeron Mondrian y Malevich y se interesó por la astronomía. Se trasladó a París al principio de los años 1930 y allí trabajó como grafista. En esta ciudad desarrolló su primer trabajo mayor, *Zebra*, que se considera hoy en día la primera obra de Op art. Durante las dos décadas siguientes, Vasarely desarrolló un modelo propio de arte abstracto geométrico, con efectos ópticos de movimiento, ambigüedad de formas y perspectivas e imágenes inestables. Utilizó diversos materiales pero usando un número mínimo de formas y de colores y consideración por la pintura medida, reposada, racional y serena (redes, tramas). Vasarely tuvo muchos altos y bajos:

era un psicópata y perverso, comenzó su carrera cuando pintaba personas desnudas, pero después de un tiempo cambió su forma de pintar para cambiar su forma de ser. Esto le resultó, pero seguía siendo un ¡perverso! A pesar de esta aparente monotonía, tiene una larga evolución y diversas etapas en su producción artística: intentará darle a sus experiencias artísticas una base exacta, científica y teórica. Entre 1929-1939 efectuó trabajos publicitarios con efectos ópticos

Las opiniones vertidas en *Pescando en internet* son exclusiva responsabilidad del autor y creador de este Boletín Electrónico, Dr. Ricardo Topolanski, salvo expresión de lo contrario. La selección de temas publicados no tiene ningún vínculo de interés con empresas o auspiciantes. Es una publicación apoyada y distribuida a través del padrón de socios de la SGU y de la SOGIU, pero no es ni representa la opinión oficial de ninguna de las dos sociedades.

ENVÍAN Y DIFUNDEN:

Sociedad Ginecológica del Uruguay  
Sociedad de Ginecología del Interior del Uruguay



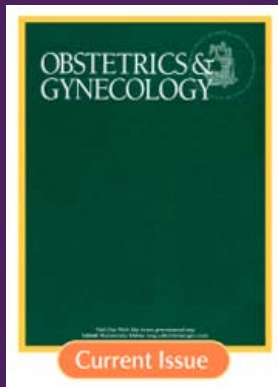
DIRECCIONES  
Secretaría SGU.

Hospital «Pereira Rossell».  
Br. Artigas 1550. Piso 2. CP 11.600.  
Montevideo, Uruguay. [sgubib@chasque.net](mailto:sgubib@chasque.net)

Secretaría SOGIU  
18 de Julio 714. CP 60.000.  
Paysandú, Uruguay  
Fax: (598 72) 25335  
info@sogiu.com

VISITE EL SITIO SGU  
• <http://www.sguruguay.org>

VISITE EL SITIO SOGIU  
• <http://www.sogiu.com>



OBSTETRIC AND GYNECOLOGY  
<http://www.greenjournal.org/>

cos. Desde 1939 a 1948 transcurre lo que se dio en llamar “periodo menstrual” de investigaciones previas al Op Art. Fue en 1948 cuando produjo su “Abstracción cinética”. Entre 1948 y 1958 transcurre lo que se llamó el “Periodo Blanco/negro que Vasarely consideró los mejores colores para trascender a través de la fotografía y porque son los mejores para conseguir el efecto post-retiniano. Hay 3 tipos de obras: A) Fotografismos: fotografías y dibujos que amplía. B) Cinéticas profundas efectuadas sobre plástico (plexiglás) en planchas pintadas y yuxtapuestas dejando una pequeña distancia entre ellas. C) Unidades plásticas blancas y negras: cuadrado, rombo, círculo y elipse. Entre 1959 y 1964 transcurre su “Folklore planetario” y en 1964 produce su “Homenaje al hexágono”. El último periodo se ha denominado el “ periodo de las series” C.T.A: nombre de las ondas que producen los planetas y estrellas, círculos y colores plata, oro y sombreados. Su trabajo le dio fama internacional y recibió varios premios prestigiosos. En 1976 creó un centro de investigación arquitectónica en Aix-en-Provence y dos museos “didácticos”, en Gordes adonde fue llevado por Jean Deyrolle (1970) y en Hungría en Pécs (1976). Murió a los 91 años. El museo Vasarely en Hungría contiene una importante colección de sus obras, así como de otros muchos artistas de origen húngaro que han trabajado en el extranjero. Es el padre del artista Yvaral, autor de obras de ese mismo estilo.

### ■ **Relación entre la obesidad y el cáncer de endometrio. Conocimiento limitado del público**

*Este artículo es el fruto de una investigación realizada en Houston, Texas, por un equipo encabezado por Pamela T. Soliman para estimar si las mujeres de la población general conocen la relación existente entre estas dos patologías (tal vez también, si se dan cuenta que la obesidad ya es de por sí una patología). También se buscó saber si es posible identificar a grupos que puedan beneficiar de este conocimiento. La investigación se publicó en OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, 2008; 112:835-42.*

**Introducción.** La prevalencia del sobrepeso y de la obesidad entre las mujeres estadounidenses ha ido en aumento durante las 3 últimas décadas. Entre los años 2003-2004, el 66% de los adultos de ese país tenía sobrepeso o era francamente obeso con un índice de masa corporal (IMC) de 25k/m<sup>2</sup> o más alto, un incremento importante desde el 47% existente en 1960. Este incremento en la prevalencia de la obesidad ha mostrado ser importante en las mujeres y en determinados grupos minoritarios. Las mujeres negras e hispanicas presentan los niveles más elevados de acumulación de peso, cuando se comparan tanto con las mujeres blancas como con los hombres. Además, se ha hecho la proyección de que las mujeres negras tendrán el mayor incremento sobre la base de las tasas de crecimiento actuales.

Es bien conocido el hecho de que la obesidad aumenta el riesgo para una serie de problemas médicos, incluyendo la diabetes mellitus 2, la hipertensión, las coronariopatías, la hipercolesterolemia y las complicaciones respiratorias, incluyendo la disnea obstructiva del sueño y la osteoartritis. Se demostró recientemente en varios estudios que la obesidad incre-



Genoderm

ACETATO DE CIPROTERONA 2 mg + ETINILESTRADIOL 0,035 mg

Belleza y protección al alcance de toda mujer

menta también el riesgo de ciertos tipos de cáncer: las mujeres obesas presentan tasas significativamente más altas de cánceres de endometrio, de mama y de colon cuando se las compara con las mujeres no obesas, siendo el cáncer de endometrio el que presenta la más alta asociación con la obesidad, con un riesgo relativo (RR) de 4.0 en mujeres con un IMC de 32k/m<sup>2</sup> o más elevado y de 6.0 en mujeres con un IMC de 35k/m<sup>2</sup> o más alto, cuando se las compara con mujeres con un IMC más bajo que 23k/m<sup>2</sup>. Además, se demostró que el incremento de peso corporal aumenta la mortalidad de múltiples cánceres, incluyendo los de endometrio, colon y mama, con el RR más elevado de muerte para el de endometrio (RR 6.25, IC95% 3.75-10.42).

En tanto que la mayoría de los estadounidenses reconoce que la obesidad es un problema mayor de salud, sólo alrededor del 50% tienen conciencia de que la obesidad incrementa el riesgo de cáncer. Debido a que la obesidad es una enfermedad modificable y prevenible, es importante el promover un conocimiento del público acerca de los elevados riesgos relacionados con esta patología e identificar a los grupos particulares que desconocen este riesgo. El propósito del presente estudio fue estimar si las mujeres, en la población general y en particular las mujeres con sobrepeso u obesas, están conscientes de la relación que existe entre el exceso de peso y el riesgo de cáncer y de estimar si existen grupos demográficos que puedan beneficiarse más de los programas de educación pública.

**Diseño de la investigación.** Se distribuyó entre la población de Houston una encuesta de autorrespuesta tomándose las preguntas de la misma de un banco de respuestas validadas por el Centro de Control de Enfermedades, por el Sistema de Vigilancia de Factores de Conductas de Riesgo y por los Foros de Harvard sobre Encuestas de Salud. Se recogió la información demográfica y el conocimiento de las participantes acerca de los cánceres relacionados con la obesidad. Se emplearon los exámenes de regresión logística y los exámenes Cochrane-Armitage para tendencias, para determinar la relación entre las variables de predicción y el conocimiento.

**RESULTADOS OBTENIDOS.** 1.545 mujeres completaron la encuesta, 28% de ellas con pesos normales y un IMC menor de 25k/m<sup>2</sup>; 24% presentaron sobrepeso con un IMC entre 25 y 30k/m<sup>2</sup> y 45% resultaron francamente obesas con un IMC por lo menos de 30k/m<sup>2</sup>. 58% de las mujeres, (IC95% 56-61) no sabían del aumento del riesgo de cáncer de endometrio que tenían. No se encontró ninguna diferencia entre las características demográficas de la población estudiada, aunque las mujeres negras fueron las que menos posibilidades tenían de saber la relación existente entre el cáncer de endometrio y la obesidad; tampoco se observó que existiera una relación entre el peso personal y el conocimiento del riesgo relacionado implicado por la obesidad.

**DISCUSIÓN POR LOS AUTORES.** Cerca de 2/3 de los adultos estadounidenses y un porcentaje en aumento de la población mundial tiene un sobrepeso o es obesa de acuerdo a la definición de OMS (IMC 25 k/m<sup>2</sup>). Desde hace mucho tiempo se reconoce que la obesidad es un factor de riesgo para un cierto número de condiciones médicas, que incluyen a la diabetes, la hipertensión sanguínea, las cardiopatías y la hipercolesterolemia. En tanto que la relación entre la obesidad y el

**DIVINA 21**  
Drospirenona 3,00 mg + Etilnóestradiol 0,03 mg

Protección y bienestar al alcance de toda mujer

cáncer ha recibido menos atención, se demostró que el sobrepeso y las mujeres obesas presentan un riesgo de cáncer aumentado. Para el cáncer de mama y el de endometrio, se piensa que este riesgo se debe al nivel más elevado de estrógenos circulantes, cuando se compara con el de las mujeres no obesas, además de que la evidencia sugiere que la adiposidad incrementa también las morbilidad y la mortalidad relacionadas con una variedad de cánceres humanos, incluidos el colo-rectal, el de mamas y el de endometrio. Debido a que la obesidad es una patología modificable y prevenible, es importante determinar el conocimiento público acerca de los riesgos de salud relacionados con la obesidad e identificar a grupos particulares que puedan tener un conocimiento limitado sobre estos riesgos.

Una encuesta nacional, conducida por el Programa Interfacultades de la Universidad de Harvard para la Mejora del Sistema de Salud, ayudó a establecer que el público estadounidense ve a la obesidad como un problema serio de los EEUU. 79% de los participantes consideró la obesidad igual que al fumar como un problema de salud mayor. Sólo el cáncer (95%), las cardiopatías (92%) y el VIH y el SIDA (87%) fueron nombrados con más frecuencia como un problema serio, además de que 86% de los estadounidenses reconocieron en la obesidad un aumento del riesgo de cardiopatías y de hipertensión arterial. 78% sabían que la obesidad incrementa el riesgo de diabetes y sin embargo, sólo 52% sabían que la obesidad aumenta el riesgo de cáncer: 30% respondieron que la aumenta mucho y 22% que la aumenta un poco.

Varios años después, en este estudio se comunica un nivel de conocimiento similar de las participantes en el mismo. Mientras que la mayoría de las participantes tuvieron por lo menos una educación liceal, sólo 42% tenían conciencia de la relación existente entre la obesidad y el cáncer de endometrio (*sería bueno saber qué porcentaje de mujeres adolescentes en nuestro país tienen tanto conocimiento*), 53% tenían conocimiento de la relación con el cáncer de colon y 54% con el de mama. Con referencia al cáncer de endometrio, no se encontró una asociación entre las características demográficas y la posibilidad de que las participantes tuviesen conocimiento del riesgo de cáncer y en general, existía una falta conocimiento, lo cual brindó una oportunidad para la educación del público.

Mientras que la conciencia sobre el riesgo relacionado con el cáncer de colon y de mama también era limitada, las mujeres con un ingreso de dinero más elevado al hogar tenían más conocimientos de la relación entre el cáncer de colon y la obesidad. De modo similar, las mujeres con una mayor educación y con seguros de salud revelaron mayores posibilidades de saber sobre la relación entre la obesidad y el riesgo de cáncer de mama. Estas características demográficas se emplean corrientemente para determinar el estatus socio-económico, lo cual ayuda a caracterizar grupos particulares en la población. Las personas con un estatus económico más elevado pueden tener un mayor acceso a la educación en salud. En tanto que estos hallazgos son interesantes, no resulta claro qué clase de implicancias prácticas tiene ello. Es posible que la educación en relación con los cánceres de colon y de mama esté más extendida debido al hecho de que estos cánceres son más comunes entre la población de los EEUU, donde la cifra alcanza a 112.340 nuevos cánceres de colon y 180.510 nuevos cánceres de mama, que se estimaron para el año 2007.

Se evaluó el conocimiento de los factores de riesgo personal que tenían las mujeres para el cáncer de endometrio en Alemania (Ackermann y col.) y 96% de las participantes sintieron que se beneficiarían si tuvieran más información en relación con los factores de riesgo para el mismo. Aunque la obesidad no fue el foco primario, sólo 36% de las participantes

pensaron del riesgo aumentado de la “obesidad y la diabetes” para el cáncer de endometrio.

El presente estudio provee una evidencia continuada del hiato existente en la conciencia de la población general, en relación con los riesgos de salud y en particular con los riesgos de cáncer relacionados con la obesidad. En 2001, el Departamento de Salud y Servicios Humanos y el Cirujano General (*General Surgeon: principal portavoz de cuestiones de salud*) de los EEUU hicieron un llamado de atención para prevenir y disminuir el sobrepeso y la obesidad, en un esfuerzo para luchar contra el creciente tema de la obesidad en ese país. La prevención de la obesidad infantil fue una prioridad y los esfuerzos se hicieron para incidir sobre la población de bajos recursos socioeconómicos y los grupos de población minoritaria que se pensó que eran los que estaban en la mayor situación de riesgo.

En estudios previos se comunicó que las mujeres negras y las hispánicas tienen los mayores riesgos de desarrollar una obesidad. En la presente población de estudio también existió un peso desproporcionado de la distribución entre los grupos raciales y étnicos. Aunque esto no está claro si ello refleja con exactitud a la población general, un mayor porcentaje de sobrepeso y de participantes obesas fueron negras e hispánicas comparadas con las blancas y las de origen asiático (80% y 70% comparadas con 64% y 47%). Además, las participantes negras fueron las que mostraron las mayores posibilidades de no saber acerca del aumento del riesgo de cáncer relacionado con la obesidad. Este hallazgo sugiere que las negras y/o las hispánicas, que podrían estar en un mayor riesgo de cáncer de endometrio debido al aumento de la prevalencia de la obesidad, podrían ser potencialmente grupos blanco para programas de educación.

Además de identificar a una población blanco para educación, también es importante determinar quién es el responsable de la educación pública sobre los riesgos relacionados con la obesidad. En un estudio reciente realizado en Francia, se evaluaron el conocimiento, las actitudes y las prácticas de los médicos de atención primaria que tratan a pacientes obesas y con sobrepeso. La mayor parte de los mismos estuvieron de acuerdo que la obesidad desempeñaba un rol significativo en el manejo de la salud de sus pacientes. 79% de los médicos estuvieron de acuerdo que la determinación del peso era parte de su rol como médicos de atención primaria. Sin embargo, una mayoría (58%) sentían que su prédica no era efectiva en relación con el riesgo relacionado con la obesidad o que no se proveía una asistencia adecuada con la determinación del peso. Esto pone en la mira la necesidad de más educación relacionada con los riesgos y la conducción de los tratamientos, tanto por parte de los médicos como de las pacientes.

El ACOG publicó recientemente una opinión del comité relacionada con el rol de los ginecólogos en la determinación y en la conducción de la obesidad. Siendo el cáncer de endometrio el cáncer más frecuente en la mujer y teniendo las mujeres obesas 5 veces más posibilidades de desarrollarlo que las no obesas, se consideró a la obesidad como un importante problema de salud a tener en cuenta y se identificó como un objetivo, la mejora en el estado de salud mediante la disminución del peso y un aumento en la actividad física. El consejo para el apoyo de cambios en la dieta y la actividad física se consideraron intervenciones de primera línea que deberían ser iniciadas por los ginecólogos. Debería considerarse el pase a dietistas y especialistas en obesidad para una mayor evaluación y conducción si los recursos del médico son insuficientes. Además, todos los médicos deberían considerar la revisión de los signos y síntomas del cáncer de endometrio, incluyendo las pérdidas intermenstruales y los sangrados postmenopáusicos, porque estos elementos pueden ser críticos

# Genoderm

ACETATO DE CIPROTERONA 2 mg + ETINILESTRADIOL 0,035 mg

Belleza y protección al alcance de toda mujer

AJOG

<http://www.ajog.org/>



para la detección precoz del cáncer de endometrio.

En tanto que en este estudio se puso énfasis en la falta de conocimiento sobre la relación entre la obesidad y el riesgo de cáncer en las mujeres, existen ciertas limitaciones. La información fue auto-proporcionada, incluyendo el peso y la altura. No existió un sistema de reclutamiento sistemático en el lugar por lo que la información sobre el número o la demografía de las mujeres que optaron por no participar no puede obtenerse. Existió un mayor porcentaje de mujeres negras (26%) participantes cuando se comparó con la población general de los EEUU y también un menor porcentaje de mujeres blancas (50%) e hispanicas (15%) que es de 75% y 15% respectivamente. 98% de las participantes tuvo por lo menos educación al nivel de liceo, comparada con sólo el 84% de la población general que tiene esos niveles. En tanto que el grupo de estudio puede reflejar el efecto de un sesgo de selección hacia la población que tiene más posibilidades de necesitar cuidados médicos, la falta de conocimiento del riesgo de la asociación de la obesidad con el cáncer sigue siendo prevalente.

Mientras que los hallazgos de este estudio son llamativos, este es sólo el primer escalón para lograr una mejora de la educación pública en relación con este importante punto. Una vez que se desarrollen las intervenciones educativas, será importante evaluar su efectividad tanto sobre la conciencia del riesgo obesidad/cáncer entre las mujeres obesas y sobre cómo responderán estas mujeres y el resto de la población ante esta información. ¿Cambiará esta información la conducta de las mujeres obesas?

La obesidad afecta a una proporción significativa de la población de los EEUU y puede aumentar el riesgo de desarrollar múltiples cánceres, incluyendo los de endometrio, colon y mamas. Las mujeres negras y las hispanas pueden estar en mayor riesgo para el cáncer debido a una mayor prevalencia de la obesidad entre ambos grupos. Sobre la base de estos hallazgos, existe una significativa falta de conciencia de la relación entre la obesidad y el riesgo de cáncer y particularmente, del cáncer de endometrio. Aunque todavía necesita ser implantada una intervención efectiva, los ginecólogos ya deberían comenzar por educar a sus pacientes acerca de este riesgo relacionado con la obesidad.

## La progesterona inhibe las contracciones del miometrio humano, pero no el caproato de 17-alfa hidroxiprogestero

Se trata de una investigación de laboratorio efectuada en la en la ciudad de Galveston por la Universidad de Texas, por un equipo encabezado por **Nicole K Ruddock**, apoyado por la Rama de Investigaciones en Perinatología del National Institute of Health que permite ir aclarando el rol de esta hormona y su eventual empleo para el tratamiento de la amenaza del parto de pretérmino, tema que ya estuvo en el tapete hace ya muchos años y sobre el que mucho se ha escrito. Se publicó en el AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, 2008:199(4):DOI 10.1016

**Introducción.** Desde hace tiempo se piensa que la progesterona (P4) regula la contractilidad uterina y la función cervical y



por lo tanto, el comienzo y el progreso del trabajo de parto. En varios estudios anteriores se sugirió que el caproato de 17-alfa hidroxiprogesterona (**17P**), que es un éster sintético de un metabolito de la progesterona, podría ser empleado para tratar el trabajo de parto de pretérmino (**PPT**). En estudios más recientes se apoyó un rol de ambas hormonas en la prevención del PPT en mujeres que estaban en riesgo de presentar este problema. En un estudio multicéntrico (Meis y col.) se observó una disminución significativa de los PPT en mujeres con una historia previa, que fueron tratadas con inyecciones semanales de de 17P (250 mg), comparadas con un placebo, desde las 16-20 semanas hasta la 36ª semana o el parto.

Estos hallazgos fueron corroborados por da Fonseca et al. que usaron un suplemento diario de P4 (100mg) en forma de supositorios vaginales desde las 24 a las 34 semanas de la gestación. En el estudio de Meis, los autores sugirieron que la 17P puede suprimir la contractilidad uterina; en el estudio de da Fonseca se midieron las contracciones uterinas después del tratamiento con P4 observándose una disminución de la actividad contráctil en el grupo tratado vs un grupo de control.

Aunque en estudios clínicos se apoyó un rol para los gestágenos en la prevención del PPT, su mecanismo de acción, el momento adecuado para administrarlos y la duración del tratamiento siguen no siendo claros. Las guías actuales del ACOG restringen el empleo de gestágenos a las mujeres que hayan tenido un PPT documentado anterior a las 37 semanas. No existen evidencias que apoyen su empleo en pacientes con gestaciones múltiples, pero puede haber cierto beneficio para las mujeres asintomáticas y un acortamiento del cuello acortado menor a los 15mm.

La tocolisis es útil para prolongar el embarazo a corto plazo, después del comienzo del trabajo de parto; sin embargo estos tratamientos se relacionan con efectos colaterales en la madre sin que se obtengan beneficios sobre la morbilidad y mortalidad neonatales.

Probablemente los gestágenos supriman la contractilidad uterina tanto a través de mecanismo genómicos como no genómicos. Se sabe que la progesterona regula la expresión de varios genes que se piensa que están involucrados en el control de la contractilidad de las células miometriales. Además, se piensa que la progesterona se adhiere a los receptores de membrana y regula la actividad celular a través de mecanismos no genómicos.

El objetivo de este estudio fue determinar si el 17P o la P4 inhiben directamente la contractilidad uterina *in vitro* y clarificar de este modo sus mecanismos de acción. Estudios previos en los que se examinaron los efectos de ambas hormonas sobre la contractilidad uterina *in vitro* no fueron conclusivos sobre algunos aspectos de la estimulación, en tanto que otros estudios mostraron tanto inhibición como ausencia de efectos.

**Comentario de los autores.** Los gestágenos fueron usados con anterioridad para inhibir el PPT y en estudios recientes se indicó que el 17P y la P4 inhiben el PPT en mujeres con alto riesgo para esta condición, pero el mecanismo exacto de acción de la inhibición es desconocido. El estudio presente se efectuó en un intento de demostrar si el 17P o la P4 inhiben directamente la contractilidad del miometrio de las mujeres con embarazos avanzados *in vitro*.

Los resultados indicaron que la P4 a dosis mayores suprimía la contractilidad miometrial, en tanto que el 17P no tiene ningún efecto a concentraciones bajas y que estimula la contractilidad a niveles elevados. Se llegó a la conclusión que la P4, pero no el 17P inhibe directamente la contractilidad uterina y que éste puede ser el mecanismo por el que la P4 supri-



me el trabajo de PPT recurrente o en las mujeres que están en alto riesgo de tener un PPT.

En este estudio se demostró con claridad que la P4, a concentraciones equivalentes ( $IC_{50}$  valor de  $10 \mu M$ ) a las que están presentes en la placenta y el útero, inhibe la contractilidad espontánea del miometrio *in vitro*, probablemente a través de un mecanismo no genómico debido a que la acción es rápida (p. ej. 1-2 horas) y es rápidamente reversible. La inhibición está probablemente vinculada con la represión del influjo  $Ca^{+2}$ , debido a que las respuestas inducidas del CIK también están disminuidas.

Las concentraciones relativamente elevadas de P4 requeridas para inhibir las contracciones podrían deberse en parte a las pérdidas de la misma en el medio del baño cuando están presentes los tejidos uterinos y por el hecho de que la P4 no se difunde con rapidez dentro del trozo de tejidos usados en este estudio. Por otra parte, se sabe que concentraciones elevadas de P4 están presentes en el útero con una producción placentaria medida entre 200 a 600mg diarios. En algunos estudios se consideró que los niveles local de P4 en el útero pueden ser tan elevados como  $50 \mu M$  ( $5 \times 10^{-5}M$ ) y los niveles medidos en la vena umbilical de 2 a  $2.5 \times 10^{-5}$ , con un rango de 2 a  $2.5 \mu M$ , comparados con los de la arteria umbilical ( $10^{-5}$  o  $10 \mu M$ ) y niveles plasmáticos de alrededor de  $10^{-6}M$  ( $1 \mu M$  p.ej. es 10 veces menos que la vena umbilical). Por lo tanto, los niveles locales de P4 son suficientemente elevados como para inhibir la contractilidad del miometrio.

Además, la P4 puede ser preferencialmente más alta en el útero si se administra por vía vaginal, debido al envío directo hacia el útero. Sin embargo, la P4 debe ser administrada a dosis elevadas para suprimir el PPT. Es interesante comparar los valores de  $K_d$  (adherencia de las constantes de disociación) para la adherencia tanto para los receptores nucleares como los de membrana que son requeridos para la inhibición de la contractilidad miometrial (rango micromolar de este estudio). Esta discrepancia también fue observada para otros agentes que estimulan o inhiben la contractilidad y puede ser debida al empleo de las membranas aisladas para los estudios de adherencia a los receptores.

Estos estudios sugieren que la P4 puede ayudar a mantener el embarazo por inhibición de la contractilidad a través mecanismos de acción rápida no genómicos. En la mayoría de los estudios se considera que la progesterona mantiene el embarazo por medio de la inhibición de mecanismos genómicos por adherencia a los receptores nucleares y la supresión de los genes que controlan la excitabilidad del miometrio o de mecanismos de estimulación. Sin embargo en estudios recientes se observó que la progesterona se adhiere a los receptores sobre la membrana plasmática de las células endometriales y esos receptores pueden estar involucrados en las respuestas inhibitorias observadas en este estudio. Más aún, la inhibición por la P4 no se bloquea por el RU486, que es un receptor nuclear antagonista de la progesterona.

Los autores observaron pequeños efectos inhibitorios de las concentraciones bajas de P4 o del 17P después de periodos largos de incubación *in vitro*, lo cual indicaría que los esteroides podrían tener poca acción genómica *in vitro*. La razón para esto no es clara, pero podría significar que los subtipos de recetores de la progesterona que cambian precediendo al trabajo de parto, pueden haber cambiado *in vitro* o que cambios genómicos que hayan ocurrido en el tejido no son rápidamente reversibles. No es probable que los efectos de la P4 sean debidos a una inhibición inespecífica o a un efecto tóxico sobre el miometrio, debido a que el 17P, que es un metabolito sintético de la progesterona, no provoca una inhibición similar de la actividad contráctil y de hecho, estimula la actividad y la acción de la P4 es reversible.

Fue sorprendente hallar que el 17P no inhibía la contractilidad miometrial y que de hecho estimulaba la misma a concentraciones elevadas. Por lo tanto es posible que el 17P tenga otros efectos para inhibir los PPT y en este aspecto en algunos estudios se observaron efectos inhibitorios sobre la maduración cervical. En un estudio reciente (Facchinetti y col.) las mujeres admitidas por PPT y que no habían parido a las 48 h de haberse iniciado la tocolisis fueron aleatorizadas a 341mg de 17P dos veces por semana o a placebo. El acortamiento cervical medido por ecografía, efectuado a los 7 y los 21 días después de la aleatorización, fue significativamente menor en el grupo tratado con 17P comparado con el grupo placebo.

El uso de la progesterona para la prevención del PPT en mujeres con una longitud cervical acortada fue investigado recientemente (Fonseca et al). El empleo diario de 200 mg de progesterona por vía vaginal en mujeres con menos de 15mm resultó en una disminución significativa de la tasa de PPT (19.4% en el grupo progesterona vs 34.4% en el grupo placebo). Por lo tanto, la habilidad del 17P para inhibir el PPT en mujeres con un riesgo elevado puede deberse a la supresión de la maduración cervical.

Este estudio *in vitro* permite sugerir que el 17P no tiene efecto tocolítico, pero en estudios clínicos se demostró que podría potenciar el efecto de la terapia tocolítica. En el estudio de Meis y col. las mujeres que fueron aleatorizadas para el 17P tuvieron menos probabilidades de tener PPT comparadas con las que fueron aleatorizadas para el placebo, a pesar de tener tasas similares de consultas hospitalarias por PPT y de uso de terapias tocolíticas. Hay otros mecanismos posibles para la acción del 17P más allá de su efecto sobre el cérvix y el miometrio que merecen ser investigados.

Es obvio que los efectos del 17P y la P4 se ejercen sobre diferentes receptores debido a que tienen efectos opuestos, como se demostró en este estudio. Los efectos del primero son difíciles de determinar en detalle, debido a que una gran proporción se pierde inexplicablemente durante la incubación pero, hay contracciones que son estimuladas y que dependen de concentraciones más altas que lo esperado. La pérdida de 17P y de P4 *in vitro* cuando están presentes los tejidos uterinos puede deberse al metabolismo ejercido por el tejido o por un aumento de adherencias inespecíficas a los tejidos que resultan de la dilución.

Estudios previos en los que se usaron 17P o P4 resultaron inconclusivos para la demostración de efectos sobre la contractilidad *in vitro*, por lo que estos gestágenos demostraron estimular, inhibir o tener poco efectos sobre la contractilidad uterina *in vitro* pero desafortunadamente estos estudios no usaron concentraciones de P4 insuficientes como para inhibir la contractilidad. Además, el 17P demostró tener poco efectos a bajas concentraciones, lo que se confirmó en el presente estudio.

Este modelo podría ser usado para examinar más los mecanismos de la acción de los gestágenos sobre el miometrio. Están en marcha más estudios para examinar los mecanismos a través de los que la P4 inhibe la contractilidad. Se sabe que los subtipos del receptor nuclear P4 cambian antes del trabajo de parto por lo que se está lejos de saber si este es el caso de los receptores de membrana para el P4.

Todos los tejidos en este estudio pertenecían a mujeres que fueron cesareadas en la gestación avanzada pero no durante el trabajo de parto. Si los subtipos de los receptores cambian al término o durante el pretérmino para participar en la iniciación del trabajo de parto, entonces el P4 podría no inhibir efectivamente a la contractilidad uterina. Son necesarios más



estudios para comparar la respuesta con los gestágenos sobre el miometrio, al término vs. el pretérmino, en mujeres que estén o no en trabajo de parto, lo mismo que del tejido uterino obtenido del fundus o del segmento inferior.

**R.T.**