

## Novedades distinguidas

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

### 5 - Detección del ARN del Virus de la Hepatitis C Mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa en Ovocitos Humanos con Zona Pelúcida Intacta, Provenientes de Mujeres Infectadas, para su Empleo en Técnicas de Reproducción Asistida

Papaxanthos-Roche A, Trimoulet P, Commemnges-Ducos M y colaboradores

Laboratoire de Biologie de la Reproduction, Maternité Pellegrin; Laboratoire de Virologie and Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire, Hôpital Pellegrin, Burdeos, Francia

[PCR-Detected Hepatitis C Virus RNA Associated with Human Zona-Intact Oocytes Collected from Infected Women for ART]

Human Reproduction 19(5):1170-1175, May 2004

*En las mujeres infectadas por el virus de la hepatitis C sometidas a técnicas de reproducción asistida es necesario establecer el riesgo de contaminación viral de óvulos y embriones.*

La prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C (HCV) en la población general conlleva problemas de seguridad respecto de la tecnología de reproducción asistida. La manipulación de los fluidos corporales, gametos o embriones posiblemente infectados expone a técnicos, parejas y gametos no infectados al riesgo de infección por el HCV. Cuando la mujer está infectada, la probabilidad de transmisión vertical del HCV en las gestaciones espontáneas varía entre el 5% y 10%, especialmente cuando la viremia es importante (más de  $10^6$  copias/ml). La transmisión se produciría durante el período perinatal cuando el feto se expone a la sangre materna y a las secreciones vaginales en el momento del parto. Sin embargo, todavía se desconoce si existe riesgo excesivo de transmisión vertical del virus mediante las técnicas de reproducción asistida en la mujer infértil infectada.

Aunque numerosos estudios demostraron la presencia del patógeno en el fluido folicular, todavía se desconoce el riesgo de contaminación de los ovocitos. De hecho, pocos estudios evaluaron el riesgo de que óvulos y embriones estén contaminados. En la presente experiencia los autores estudiaron la susceptibilidad de los ovocitos provenientes de mujeres con viremia por HCV a la contaminación durante la fertilización asistida con el objetivo de evaluar el riesgo en óvulos y embriones destinados para fertilización *in vitro*, inyección intracitoplasmática de espermatozoides, criopreservación o donación.

Ocho parejas infértiles fueron sometidas a procedimientos de reproducción asistida. Las mujeres presentaban infección crónica por HCV con anticuerpos anti-HCV y ARN viral detectables, y no habían recibido tratamiento antiviral durante 4 meses. La presencia de ARN viral en 24 ovocitos no fertilizados con zona pelúcida intacta provenientes de mujeres infectadas y de 30 óvulos proporcionadas por pacientes no infectadas fue determinada mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCR-RT). Para validar la detección del ARN viral en los ovocitos también se incluyeron en el análisis 20

óvulos de mujeres no infectadas que fueron artificialmente contaminados con muestras de plasma con ARN viral (50 a 500 000 UI/ml). El análisis también comprendió la detección del contenido de ARN viral en las muestras de plasma y de líquido folicular.

Los 20 óvulos expuestos artificialmente al plasma con ARN viral fueron positivos para todas las diluciones evaluadas, con variaciones de acuerdo con la carga viral. Por otra parte, el virus no fue detectado en los ovocitos provenientes de las mujeres no infectadas (controles negativos). De los 45 óvulos provenientes de las pacientes infectadas se obtuvieron 21 embriones, 17 de los cuales fueron depositados en el útero en 9 transferencias que produjeron 2 gestaciones. Una de las embarazadas experimentó un aborto, mientras que en el producto de la otra gestación no se detectó el ARN viral a los 3 meses de vida. Por otra parte, en el 70.8% de los óvulos no fertilizados evaluados se detectó ARN de HCV. Las cargas virales variaron entre 4 405 y 1 456 751 UI/ml en el plasma y entre 2 030 y 122 524 UI/ml en las muestras de líquido folicular. Los resultados positivos de los óvulos no reflejaron la carga viral en el líquido folicular correspondiente. Los autores no pudieron establecer un vínculo entre el aspecto del líquido folicular y la asociación del virus con el ovocito. Por otra parte, 6 de los 7 óvulos sin ARN viral evidenciaron líquido folicular ARN HCV positivo.

El presente trabajo es la primera experiencia que comprobó la detección del virus de la hepatitis C en ovocitos con zona pelúcida intacta proveniente de mujeres con viremia. La zona pelúcida podría actuar como barrera protectora frente a la contaminación viral. La ultraestructura de la zona de ovocitos maduros revela poros en la superficie externa y canales que disminuyen su diámetro centripetamente que impiden el ingreso de virus hasta las capas más internas. Debido a la estructura de la zona pelúcida, el virus probablemente sea detenido en los poros de sus capas más externas. Sin embargo, las técnicas de reproducción asistida podrían producir anomalías en esa zona y facilitar el ingreso del virus.

Se desconoce la capacidad del patógeno para atravesar esta barrera y llegar hasta el citoplasma del óvulo o a las células embrionarias. Los autores consideran que en el caso de mujeres infectadas por HCV sometidas a técnicas de reproducción asistida se requiere mayor profundización en su evaluación para establecer el riesgo de contaminación viral a los que están expuestos óvulos y embriones. Estas medidas permitirán instituir medidas de seguridad adecuadas para su manipulación, criopreservación y donación.



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract, full text, aprobación y patrocinio.

## 6 - Evaluación del Estrés Oxidativo Placentario Alterado en la Diabetes Mellitus Gestacional

Coughlan MT, Vervaart PP, Permezel M y colaboradores

Mercy Perinatal Research Centre, The University of Melbourne, Mercy Hospital for Women; Department of Complex Biochemistry, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia

[*Altered Placental Oxidative Stress Status in Gestational Diabetes Mellitus*]

Placenta 25(1):78-84, Ene 2004

*La hiperglucemia en la diabetes mellitus gestacional podría aumentar la actividad oxidativa placentaria.*

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como la intolerancia a la glucosa que se produce o reconoce durante la gestación. La entidad complica entre 2% y 4% de los embarazos, y es una causa importante de macrosomía fetal, mortalidad perinatal y riesgo materno de desarrollar diabetes tipo 2. La DMG se caracteriza por hiperglucemia, resistencia a la insulina e hiperlipidemia.

El estrés oxidativo es el trastorno del equilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y las defensas antioxidantes que pueden producir daño tisular. Si bien está bien descrita la relación entre la diabetes y el estrés oxidativo, los autores consideran que es limitada la información disponible sobre la presencia de estrés oxidativo en las mujeres con DMG. La placenta constituye la interfase de las circulaciones materna y fetal y podría desempeñar un papel esencial en la protección del feto frente a los efectos adversos de la diabetes, mientras que las alteraciones de la función placentaria pueden exacerbar el estado.

Como la medición de las ERO es difícil debido a su elevada reactividad, vida media breve y bajas concentraciones, se utilizan marcadores indirectos que permiten evaluar los productos secundarios de los efectos producidos por las ERO. Por ejemplo, el 8-isoprostano (8-IP) es un compuesto similar a las prostaglandinas que se produce a partir de la peroxidación del ácido araquidónico independiente de la enzima ciclooxigenasa. El agente es biológicamente activo y es capaz de inducir vasoconstricción en la placenta y de modular la función de las plaquetas. Asimismo, el estrés oxidativo puede aumentar los derivados de proteína carbonil, marcador universal de compromiso proteico. Para evitar el daño a los componentes celulares inducidos por las ERO, la placenta cuenta con diversos mecanismos de seguridad bioquímicos que incluyen enzimas de defensa y antioxidantes. En la gestación normal se produce un incremento del estrés oxidativo y de la peroxidación de lípidos, fenómenos que están acompañados por un aumento compensador de la protección antioxidante. La primera línea de defensa incluye las enzimas superóxido dismutasas (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa (GSH-Px).

En la presente experiencia los autores estudiaron las características del estrés oxidativo en la placenta de gestantes con DMG en comparación con controles. De acuerdo con la hipótesis, los marcadores tisulares de estrés oxidativo aumentan considerablemente en la DMG.

Las placentas fueron obtenidas de 49 gestantes, 24 de ellas con DMG, después de la cesárea. Las mujeres con DMG fueron diagnosticadas por el hallazgo, a las 28 semanas de embarazo, de niveles de glucemia en ayunas iguales o mayores de 5.5 mmol/l, glucemia igual o mayor de 8 mmol/l a las 2 horas de una carga oral de glucosa de 75 g o ambos. Trece casos fueron tratados sólo con dieta, mientras que 11 requirieron además la administración de insulina.

El procesamiento de los tejidos se inició a los 15 minutos del parto e incluyó la eliminación de un lóbulo de la placenta de la región central y la disección de tejido coriónico y de la placa basal para obtener tejido veloso de la sección media para su cultivo.

Para evaluar la viabilidad tisular durante la incubación *in vitro*, los autores midieron la liberación de la enzima intracelular lactato deshidrogenasa (LDH) en el medio de incubación. Los índices de estrés oxidativo utilizados en el análisis incluyeron el 8-IP y la proteína carbonil, mientras que la medición de la CuZn-SOD y la GSH-Px permitió determinar la actividad antioxidante de la placenta. Las únicas diferencias importantes entre las participantes comprendieron los mayores niveles de glucemia y de índice de masa corporal que presentaron las mujeres con DMG. La incubación de la placenta no afectó la actividad de la LDH y no se observaron diferencias importantes entre los tejidos de los dos grupos de estudio. Por otra parte, la liberación de 8-IP por parte de las placentas de los casos fue considerablemente mayor (1 720 pg/mg proteína) en comparación con la de los controles (738 pg/mg proteína). El análisis reveló una asociación importante entre la liberación de 8-IP de la placenta y las concentraciones de glucosa a las 2 horas de la prueba de tolerancia a la glucosa al momento del diagnóstico, no así con los niveles de glucemia en ayunas. Asimismo, el contenido de proteína carbonil de la placenta fue notablemente mayor en los casos (0.148 nmol/mg proteína) en comparación con los controles (0.062 nmol/mg proteína).

La actividad de la CuZn-SOD fue significativamente superior en las placentas de los casos (1.77 U/mg) comparada con la de los controles (1.58 U/mg proteína), sin que se comprobaran diferencias en la actividad de la GSH-Px. El índice entre la actividad de la CuZn-SOD y la liberación de 8-IP de la placenta entre controles y casos fue de 2.1:1. El mismo índice se observó entre CuZn y proteína carbonil al comparar controles y casos.

La experiencia demostró el aumento del estrés oxidativo en mujeres que experimentan diabetes mellitus gestacional, según lo indicaron el incremento en la liberación de 8-isoprostano, la mayor concentración de proteína carbonil y la inducción de la actividad de la enzima CuZn-SOD en las placentas de estas pacientes. El incremento de la actividad oxidativa en las mujeres con diabetes gestacional en la presente experiencia no sería secundario a la deficiencia en el sistema de defensa de las enzimas antioxidantes sino a la alteración en el control de la glucemia. Esta alteración en la homeostasis del estrés oxidativo podría exacerbar las anomalías metabólicas del medio materno, que pueden comprometer al feto y que representan un objetivo terapéutico adicional.

## 7 - Efectos de la Anticoncepción Hormonal sobre la Densidad Mineral Ósea luego de 24 Meses de Empleo

Berenson A, Breitkopf C, Grady J y colaboradores

Departments of Obstetrics and Gynecology and Preventive Medicine and Community Health, University of Texas Medical Branch, Galveston, EE.UU.

[*Effects of Hormonal Contraception on Bone Mineral Density after 24 Months of Use*]

Obstetrics & Gynecology 103(5):899-906, May 2004

*La pérdida de densidad mineral ósea asociada con el empleo de acetato de medroxiprogesterona de depósito parece ser lineal durante los 2 primeros años de tratamiento.*

Estudios previos habían demostrado que el empleo de acetato de medroxiprogesterona de depósito durante los años

reproductivos se asociaba con pérdida de la densidad mineral ósea. Sólo un pequeño número de esos estudios, sin embargo, habían empleado un diseño longitudinal para examinar dicha relación, y aun menos habían hecho un seguimiento de las mujeres después de 12 meses del uso del anticonceptivo. Por otra parte, casi todos los ensayos con períodos de seguimiento mayores a 1 año tenían limitaciones metodológicas, como el pequeño tamaño de la muestra, que afectaban su generalización. Como resultado, los pocos estudios publicados con períodos prolongados de seguimiento presentaban resultados conflictivos.

Las participantes en el presente ensayo, efectuado entre el 16 de mayo de 1996 y el 20 de enero de 1999, tenían edades entre 18 y 33 años y eran blancas, negras, hispanas y asiáticas. Los criterios de inclusión requerían estudios secundarios, índice de masa corporal dentro del 36% del peso ideal para la estatura, con buen estado de salud general. Luego de proporcionar el consentimiento escrito, las mujeres que deseaban emplear anticoncepción hormonal elegían entre la vía oral o la inyectable. Las que eligieron esta última recibieron 150 mg de acetato de medroxiprogesterona de depósito cada 3 meses, mientras las que seleccionaron anticoncepción oral fueron aleatorizadas para recibir comprimidos que contenían 0.035 mg de etinilestradiol y 1 mg de noretindrona, o 0.030 mg de etinilestradiol y 0.15 mg de desogestrel. Las mujeres que no deseaban recibir anticoncepción hormonal se incluyeron como controles.

Durante la visita inicial se determinó peso, altura, información demográfica, antecedentes médicos, índice de masa corporal, hábito de fumar, ejercicio regular e ingesta total de calcio.

La densidad mineral ósea de la columna vertebral lumbar anteroposterior (L1-L4) se estableció por absorciometría por energía dual de rayos X en la visita inicial, y luego de los 12 y 24 meses del uso de los anticonceptivos.

En total se recolectaron los datos basales de la densidad mineral ósea de 197 mujeres, y por lo menos en un momento del seguimiento a los 12 o 24 meses.

No existieron diferencias significativas entre los 4 grupos con anticoncepción en cuanto a la edad, composición étnica o racial, realización de actividad física, ingestión de calcio o índice de masa corporal. Una cantidad significativamente menor de mujeres informaron fumar en los grupos que recibieron los comprimidos, en comparación con las que emplearon el acetato de medroxiprogesterona de depósito o los métodos no hormonales.

Las mujeres que utilizaron acetato de medroxiprogesterona experimentaron a los 24 meses, en promedio, 5.7% de pérdida de densidad ósea en la columna vertebral a partir de los valores basales, con 3.2% de esta pérdida que tuvo lugar entre los 12 y los 24 meses de tratamiento. El análisis entre las que emplearon acetato de medroxiprogesterona, reveló fuerte tendencia lineal para la pérdida de densidad mineral ósea entre los 12 y los 24 meses, con valor de  $p < 0.001$ . Las mujeres que emplearon comprimidos de desogestrel también tuvieron pérdida de densidad mineral ósea de aproximadamente 2% en el mismo período de tiempo. No se observaron cambios significativos en la densidad mineral entre los 12 y los 24 meses en las mujeres que emplearon noretindrona, ni entre los valores basales y los de los 24 meses de tratamiento. Las mujeres que no utilizaron anticoncepción hormonal tuvieron 2.6% de ganancia en la densidad mineral ósea durante el segundo año del estudio.

Los análisis de cambios basados en los porcentajes desde los valores basales hasta los 24 meses determinaron que, en promedio, las pacientes que emplearon acetato de medroxiprogesterona perdieron cerca del 6% de la densidad mineral ósea de su columna vertebral a lo largo de 2 años. Las que utilizaron comprimidos de norgestrel perdieron el 2.6%, si bien cuando se compararon con los controles, las pérdidas experimentadas por las que usaron comprimidos de desogestrel no fueron estadísticamente significativas luego de 24 meses.

En el presente ensayo se observó aproximadamente 3% de pérdida de densidad mineral ósea en la columna vertebral, durante cada uno de los 2 años de tratamiento con acetato de medroxiprogesterona de depósito. Las diferencias entre los

estudios previos en la cantidad de pérdida de hueso puede ser atribuible a las importantes diferencias demográficas, tales como la edad o la composición de la cohorte, es decir, la combinación entre nuevas y antiguas utilizadoras de acetato de medroxiprogesterona.

Aunque los cambios en la densidad mineral ósea en los años reproductivos no sean completamente reversibles, dicha pérdida no incrementa necesariamente el riesgo de la mujer para la osteoporosis. La razón más aceptada por la que las mujeres pierden hueso durante el empleo de medroxiprogesterona es porque ésta suprime los niveles de estrógenos. Todas las mujeres están propensas a presentar hipoestrogenemia y a experimentar cierta pérdida ósea luego de la menopausia, salvo que reciban estrógenos exógenos u otros tipos de agentes reparadores del hueso en un período de largo plazo.

De todas maneras, se puede prevenir la pérdida de densidad mineral ósea producida por la acción de la medroxiprogesterona. Es posible ofrecer a la mujer estrógenos suplementarios, si bien no constituye una opción para aquellas que presenten contraindicaciones para los estrógenos. Otra acción potencial consiste en la suplementación de calcio, sola o con incremento de la actividad física.

También se observaron cambios en la densidad mineral ósea entre las mujeres que emplearon anticonceptivos orales. Aquellas que utilizaron comprimidos con noretindrona tuvieron aumento significativo de la densidad mineral en el hueso luego de 12 meses, y las que usaron los comprimidos de desogestrel experimentaron pérdida significativa entre los 12 y los 24 meses. Sin embargo, comentan los autores, estos resultados deben ser interpretados con precaución, debido a que luego de los 24 meses los cambios en la densidad mineral ósea observados entre los grupos que recibieron anticoncepción oral, no difirieron significativamente de los observados en el grupo control que no empleó anticoncepción hormonal. Por lo tanto, el presente ensayo apoya la idea de que el uso de anticonceptivos orales no afecta la densidad mineral del hueso.

El hábito de fumar ha sido asociado con la pérdida de densidad mineral ósea en varios estudios entre mujeres premenopáusicas, por lo que se podría especular que la pérdida observada en las mujeres que emplearon acetato de medroxiprogesterona podría deberse al consumo de tabaco. El grado de afectación que produce el tabaquismo no está aclarado, si bien algunos estudios no han demostrado tal asociación entre las mujeres premenopáusicas. Para asegurar que esas diferencias en el estado con respecto al tabaquismo no influyeran entre los grupos confundiendo los resultados, se incluyó el hábito de fumar como covariable en los análisis multivariados, los que demostraron la variación entre los grupos para la pérdida de hueso aun luego de tomar en cuenta la diferencia en cuanto al tabaquismo para las mujeres que emplearon acetato de medroxiprogesterona y las que utilizaron los comprimidos orales.

Es importante hacer notar que no se comparó el índice de cambio de la densidad mineral ósea como resultado de la anticoncepción en comparación con el experimentado durante el embarazo. Esta omisión es importante, agregan los autores, debido a que las mujeres que no emplean anticoncepción hormonal es más probable que queden embarazadas que las que no lo hacen.

En conclusión, la pérdida de densidad mineral ósea asociada con el empleo de acetato de medroxiprogesterona de depósito durante los años reproductivos parece ser lineal durante los 2 primeros años de su empleo, y el uso de dicha anticoncepción hormonal se plantea durante largos períodos de tiempo. Por lo tanto, señalan los autores, se requieren estudios adicionales que controlen a las que emplean ese método durante períodos prolongados, y que determinen si tales cambios críticos son reversibles como para que los médicos aconsejen en forma segura la utilización de ese método de anticoncepción.

## 8 - Estudio Comparativo sobre la Proliferación de Células Mamarías durante la Terapia Hormonal de Reemplazo. Efectos de la Tibolona y del Tratamiento Combinado Continuo con Estrógenos y Progesterona

Conner P, Christow A, Kersemaekers W y colaboradores

Departments of Obstetrics and Gynecology and Pathology and Cytology, Karolinska Hospital, Estocolmo; Department of Obstetrics and Gynecology, Karolinska Institutet, Huddinge University Hospital, Huddinge, Suecia

[A Comparative Study of Breast Cell Proliferation during Hormone Replacement Therapy: Effects of Tibolone and Continuous Combined Estrogen-Progestogen Treatment]

Climacteric 7(1):50-58, Mar 2004

*Debido a su escaso impacto en la proliferación de las células mamarias, la tibolona podría considerarse una opción segura en el tratamiento de la sintomatología posmenopáusica.*

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) se indica con frecuencia a las mujeres posmenopáusicas para disminuir los síntomas vasomotores y prevenir la osteoporosis y la enfermedad coronaria. Sin embargo, a pesar de los beneficios de la intervención, el conocimiento sobre sus efectos en la mama normal es escaso. La evidencia clínica y epidemiológica revela el aumento en el riesgo de cáncer de mama durante la TRH. La base del riesgo asociado con las terapias hormonales parece radicar en la regulación de la proliferación celular. Las elevadas tasas de proliferación celular aumentan las probabilidades de transformación al fenotipo neoplásico.

La evidencia indica la existencia de diferencias entre los distintos regímenes respecto de sus efectos en la mama. Informes recientes sugieren que el tratamiento combinado con estrógenos y progesterona podría incrementar aun más este riesgo.

La tibolona es un compuesto específico de tejido que constituye una alternativa para el tratamiento de las molestias del climaterio y la prevención de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas. Luego de su administración oral, el agente es rápidamente convertido en dos metabolitos estrogénicos y el isómero  $\Delta^4$  con actividades progestogénicas y androgénicas. Los experimentos *in vitro* y con animales demostraron que los efectos de la tibolona en el tejido mamario difieren de los de la TRH convencional. En un estudio previo con mujeres posmenopáusicas, los autores comprobaron la triplicación y cuadruplicación de la proliferación de las células mamarias durante la TRH combinada continua. En contraste, los informes de un estudio reciente sólo mostraron cambios menores en la densidad mamaria mamográfica durante el tratamiento con tibolona en comparación con la TRH combinada continua. Un subgrupo de esas mujeres formó parte de la presente experiencia, en la que se evaluó la proliferación de las células mamarias durante 6 meses mediante el estudio de las biopsias por aspiración con aguja fina (BAAF).

El trabajo prospectivo, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo incluyó 83 mujeres posmenopáusicas, sanas, de entre 50 y 70 años sin antecedentes de anomalías mamarias. El período posmenopáusico se extendió como mínimo por 12 meses y los niveles de la hormona folículoestimulante (FSH) fueron mayores de 40 UI/l y los de estradiol no superaron los 70 pmol/l. Los criterios de exclusión comprendieron hipertensión, hiperlipidemia y diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. Todas las mujeres presentaron mamografías normales en el mes previo a la inclusión en el estudio. Las participantes fueron distribuidas en los tres grupos terapéuticos

para recibir tratamiento con estradiol 2 mg más acetato de noretisterona 1 mg, tibolona 2.5 mg o placebo una vez al día durante 6 meses. El cumplimiento de la terapia fue controlado a los 3 y 6 meses mediante la información consignada en los diarios de las participantes.

El objetivo de la experiencia comprendió el empleo de BAAF para la evaluación de la proliferación de células mamarias en los tres grupos terapéuticos. El porcentaje de células proliferativas marcado con el anticuerpo monoclonal Ki-67/MIB-1 constituyó el parámetro de valoración primario. El anticuerpo monoclonal reacciona con un antígeno nuclear presente en las células proliferativas. El análisis del ciclo celular revela que el antígeno está expresado en las fases G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> y en la mitosis. Por otra parte, los parámetros de valoración secundarios comprendieron la cantidad de muestras analizables y los efectos en los niveles séricos de testosterona, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I). Las BAAF percutáneas en el cuadrante superior externo de la mama izquierda se realizaron al inicio del estudio y después de 6 meses de tratamiento.

El análisis incluyó un total de 166 BAAF. El 55% de la población presentó muestras evaluables antes y después del tratamiento. De estas 46 mujeres, 14, 16 y 16 fueron tratadas TRH combinada, tibolona y placebo, respectivamente, sin diferencias importantes entre los grupos. Durante el tratamiento con la TRH combinada la proliferación celular se triplicó, con valores que variaron del 2.2% al 6.4% después de 6 meses de terapia. En contraste, el análisis no reveló diferencias importantes en los otros dos grupos. Los autores también comprobaron una variación interindividual en cuanto a la respuesta a la intervención. En el grupo tratado con TRH combinada, 12 de las 15 integrantes experimentaron aumento en la proliferación después de 6 meses. Los valores correspondientes ascendieron a 10 y 9 en los grupos tibolona y placebo, respectivamente.

Durante la terapia con la TRH combinada se registraron aumentos de la SHBG y disminución de la testosterona libre. En contraste, en el grupo tibolona, los niveles de la globulina disminuyeron mientras que los de la testosterona libre y del IGF-I aumentaron. El análisis estadístico reveló una correlación negativa entre la proliferación y los niveles circulantes de testosterona libre y total. También se comprobó una asociación inversa entre la variación del IGF-I y la proliferación celular que no alcanzó significación estadística en todo el material.

En oposición a la terapia hormonal de reemplazo convencional que combina estrógenos con progesterona, la tibolona no modifica la tasa de proliferación del tejido mamario normal. Estudios clínicos previos demostraron que el agente inhibe la actividad de la sulfatasa local en la mama, fenómeno que parece evitar la formación de compuestos estrogénicos biológicamente activos. Además, la tibolona inhibe la proliferación de las células epiteliales mamarias y estimula la apoptosis. La elevación de los niveles de testosterona libre también podría explicar los efectos del fármaco debido a las acciones protectora y antiproliferativa de la hormona. Los autores estiman necesarios los esfuerzos que definan aquellos regímenes que minimicen la proliferación de las células mamarias pero que mantengan los efectos favorables de la terapia hormonal de reemplazo. Por lo tanto, recomiendan la profundización respecto de las dosis y vías de administración de estrógenos, progestágenos y compuestos alternativos.



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract, full text, aprobación y patrocinio.

## 9 - Efectividad a Largo Plazo de la Neurectomía Presacra para el Tratamiento de la Dismenorrea Grave debida a Endometriosis

Zullo F, Palomba S, Zupi E y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynecology, University Magna Graecia, Catanzaro; Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rome Tor Vergata, Roma, Italia

[Long-Term Effectiveness of Presacral Neurectomy for the Treatment of Severe Dysmenorrhea Due to Endometriosis]

Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 11(1):23-28, Feb 2004

*La neurectomía presacra mejora las tasas de curación a largo plazo y la calidad de vida en pacientes tratadas con cirugía laparoscópica conservadora por dismenorrea grave secundaria a endometriosis.*

La endometriosis es causa frecuente de dolor pélvico crónico (DPC) y de dismenorrea en mujeres en edad fértil. Si bien se han propuesto varios tratamientos, un porcentaje de las mujeres no responden o lo hacen en forma muy pobre, por lo que la cirugía puede representar la opción terapéutica final. En varios ensayos se observó que en la endometriosis la cirugía laparoscópica conservadora es efectiva para el tratamiento del DPC relacionado con esta patología, aunque existen pocas referencias en la literatura acerca de la efectividad de las desnervaciones pélicas –la interrupción de la mayoría de las fibras nerviosas sensoriales uterinas y del cuello.

La neurectomía presacra (NPS) comprende la transección total de los nervios presacros que se encuentran dentro de los límites del triángulo interiliaco, el cual parece ser el sitio de desnervación pélvica asociada con el mayor alivio del dolor en el largo plazo.

En un ensayo previo de diseño prospectivo, a doble ciego, aleatorizado y controlado, se demostró la efectividad de la NPS en mujeres con dismenorrea grave debida a endometriosis tratadas mediante cirugía laparoscópica conservadora. Para evaluar la efectividad a largo plazo de la NPS en la misma muestra de mujeres, los autores decidieron realizar un seguimiento de 24 meses luego de la realización de la cirugía.

Entre septiembre de 1998 y diciembre de 2001 se incluyeron 141 mujeres sexualmente activas y en edad fértil con dismenorrea grave de más de 6 meses de duración, sin respuesta al tratamiento médico y con evidencia clínica o ecográfica de endometriosis. Se definió como dismenorrea el dolor pélvico justo antes, durante o luego del período menstrual y fue considerada intensa en forma arbitraria en presencia de un valor de al menos 80 de la escala visual analógica.

Se aleatorizó a las pacientes en dos grupos: el A (n = 70) incluyó a las que solamente se les realizó intervención de tipo conservadora por su endometriosis; el B (n = 71) incluyó a las que se les practicó NPS. La intervención de tipo conservadora consistió en la ablación o excisión electroquirúrgicas de lesiones endometriósicas pélicas visibles, enucleación de endometriomas y lisis de las adherencias pélvicas. En las mujeres del grupo B, se realizó NPS luego de efectuar la técnica de Perez simplificada.

Se evaluó la frecuencia e intensidad de la dismenorrea, dispareunia (definida como dolor pélvico durante las relaciones sexuales o en las 24 horas posteriores) y DPC al inicio y los 6, 12 y 24 meses posteriores a la cirugía. También se evaluó la tasa de curación a los 6, 12 y 24 meses posteriores a la cirugía y se la definió como el porcentaje de pacientes que informaron ausencia de dismenorrea o su presencia pero que no requirió

tratamiento médico.

Se evaluó la calidad de vida a través del *Short-Form Healthy Survey* (SF-36), el cual es una medición genérica bien validada de la calidad de vida.

El mismo investigador realizó las evaluaciones de seguimiento, el cual no conoció a qué grupo pertenecían las pacientes estudiadas.

El criterio primario de valoración fue la tasa de curación. Sobre la suposición de que la tasa de curación (alivio de la dismenorrea) fue del 50% en el grupo control (en el que solamente se realizó cirugía laparoscópica), los autores necesitaron incluir 58 pacientes en cada grupo para demostrar una diferencia del 25% entre el grupo control y el experimental (laparoscopia más NPS) y para definir significación estadística entre ambos con un  $\alpha = 0.05$  y un  $\beta = 0.20$ . La significación estadística se estableció con un valor de  $p < 0.05$ .

Los datos presentados por los autores provinieron de 126 mujeres (63 en cada grupo) al momento del inicio del estudio y de 120 (60 de cada grupo) en el seguimiento a los 24 meses.

Al momento del ingreso no se detectaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a edad, cantidad de partos e índice de masa corporal.

A los 24 meses de seguimiento, la tasa global de complicaciones fue significativamente más alta ( $p < 0.05$ ) en el grupo B en comparación con el A (11/60, 18.3% contra 0/60, 0%). Las complicaciones detectadas incluyeron alteraciones en la función urinaria e intestinal como constipación o urgencia miccional. Ninguna de las pacientes tratadas con NPS informó retención urinaria o alteraciones en la función sexual.

Al final del seguimiento, la tasa de curación fue significativamente más alta entre las mujeres del grupo B ( $p < 0.05$ ) en comparación con las pertenecientes al grupo A (50/60, 83.3% de curación contra 32/60, 53.3%; riesgo relativo [RR] 1.62; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.78-2.47). El porcentaje de mujeres curadas que informaron ausencia de dismenorrea fue 34.4% y 18.0% para los grupos A y B, respectivamente, mientras que el porcentaje que informó dismenorrea que no necesitó tratamiento médico fue 65.6% para el grupo A y 82.0% para el grupo B.

Las 38 pacientes que continuaron con dismenorrea luego de la cirugía se trataron con antiinflamatorios no esteroideos y con anticonceptivos orales como terapias de primera y segunda elección, respectivamente. A los 24 meses, 16/28 mujeres del grupo A y 6/10 del grupo B estuvieron curadas de la dismenorrea con el tratamiento médico implementado.

Los dos grupos fueron similares en número y en porcentaje de casos de acuerdo con la clasificación revisada de la *American Fertility Society*. Al final del seguimiento, la tasa global de curación fue significativamente más elevada ( $p < 0.05$ ) para las pacientes del grupo B en comparación con las del A para cada uno de los estadios de la endometriosis (estadios 1 a 4).

A los 24 meses luego de la cirugía, la gravedad y la frecuencia de dismenorrea, dispareunia y DPC disminuyeron en forma significativa en ambos grupos ( $p < 0.05$ ) en comparación con los valores obtenidos al ingreso. La intensidad de estos síntomas fue significativamente inferior en el grupo B que en el A, y no se observaron diferencias entre los grupos en relación con la frecuencia de los parámetros evaluados.

Se comprobó mejoría significativa ( $p < 0.05$ ) en los puntajes de la SF-36 en ambos grupos a los 24 meses posteriores a la cirugía. La mejoría en la calidad de vida fue significativamente más alta en las mujeres pertenecientes al grupo B en comparación con las del grupo A en cada uno de los dominios del SF-36 (dolor corporal, vitalidad, salud mental, percepción general de la salud, entre otros).

Según los autores, estos resultados confirman que la cirugía laparoscópica conservadora es un tratamiento efectivo de la dismenorrea grave debida a endometriosis y que la adición de NPS mejora la tasa de curación luego de un seguimiento prolongado de 2 años. Estos resultados son similares a los obtenidos en un ensayo controlado prospectivo aleatorizado y a doble ciego con un seguimiento de 18 meses.

Además, confirman que la adición de la NPS al tratamiento quirúrgico conservador mejora la tasa de curación a largo plazo en todas las etapas de la endometriosis. La reducción significativa en la frecuencia y en la intensidad de dismenorrea, dispareunia y DPC observada a los 24 meses luego de la cirugía condujo a mejoría significativa en la calidad de vida de ambos grupos estudiados. Más aun, la adición de NPS se asoció con mayor beneficio a largo plazo en relación con la calidad de vida.

Los investigadores concluyen que en el presente estudio pudieron demostrar que la NPS es un procedimiento quirúrgico seguro y útil para mejorar la tasa de curación y la calidad de vida en pacientes con dismenorrea grave tratadas con cirugía laparoscópica conservadora, sobre la base de un seguimiento de 24 meses. La constipación crónica y la urgencia miccional pueden ser consecuencias de esta conducta terapéutica.

## 10 - Asociación entre los Cambios Hormonales en la Menopausia y el Riesgo de Evento Coronario: Estudio Longitudinal

Guthrie JR, Taffe JR, Leherth P y colaboradores

Office for Gender and Health, Department of Psychiatry, University of Melbourne, Melbourne, Australia

[Association between Hormonal Changes at Menopause and the Risk of a Coronary Event: A Longitudinal Study]

Menopause 11(3):315-322, 2004

---

*El nivel bajo de estradiol, un índice elevado de testosterona libre y el peso corporal son las variables de mayor contribución en la estimación del riesgo cardiovascular según el modelo basado en el Prospective Cardiovascular Munster Program.*

---

En los Estados Unidos y Australia la enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la principal causa de muerte y de incapacidad tanto en hombres como en mujeres. El riesgo de ECV en personas de sexo femenino depende de la presencia de una variedad de factores y de su interacción. Entre ellos cabe mencionar edad avanzada, sobrepeso, hipertensión, tabaquismo, inactividad física, ingesta mínima de alcohol, diabetes e historia familiar de diabetes. La elevación de los lípidos y lipoproteínas en sangre se asocia con estos factores y también sugiere mayor riesgo de ECV.

Los estudios transversos y longitudinales mostraron que la menopausia natural se acompaña de cambios adversos en el perfil de lípidos. Se han propuesto diversos modelos de cuantificación del riesgo en función de la presencia de dichos factores, útiles en la predicción global de riesgo de ECV en un enfermo determinado. Más recientemente se crearon modelos más diferenciados sobre la base de los resultados del estudio Framingham y del *Prospective Cardiovascular Munster Program* (PROCAM). La escala PROCAM se desarrolló a partir de un modelo de riesgo proporcional Cox con la incorporación de 8 variables independientes de riesgo. Se ha visto que este último modelo predice en forma precisa la aparición de eventos coronarios.

Durante la etapa de transición hacia la menopausia se producen cambios hormonales y metabólicos importantes. El nivel promedio de estradiol comienza a descender en los dos

años que preceden a la fecha de la última menstruación, disminuye bruscamente alrededor de la última menstruación y se estabiliza unos 2 años después. Sin embargo, existe una variabilidad sustancial en el patrón de estos cambios hormonales; el estado menopáusico *per se* puede no reflejar en forma confiable la concentración de estradiol endógeno.

Se requieren estudios de buen diseño y longitudinales para establecer la relación entre el riesgo de ECV y las modificaciones hormonales que tienen lugar en la menopausia. En este artículo, los autores evalúan estos cambios en un estudio de observación de 8 años en 438 participantes del *Melbourne Women's Midlife Health Project* y determinan su correlación con el sistema de predicción de riesgo PROCAM.

Los autores recuerdan que el proyecto australiano comenzó en 1991 con una muestra poblacional seleccionada aleatoriamente en forma telefónica; participaron 2001 mujeres australianas de 45 a 55 años, residentes en Melbourne. En ese momento, todas las participantes que referían menstruaciones en los 3 meses previos y que no recibían anticonceptivos orales ni terapia hormonal (TH) fueron invitadas a participar en este estudio. Las mujeres que aceptaron fueron entrevistadas cada año en sus respectivos domicilios.

Se tomaron muestras de sangre en forma anual, entre el cuarto y el octavo día del ciclo menstrual o después de 3 meses o más de amenorrea. Se determinó la concentración sérica de estradiol, de testosterona, de globulinas de unión a hormonas sexuales (SHBG) y de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y se calculó el índice de testosterona libre. Se cuantificó la concentración de colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta y baja densidad (HDLc y LDLc, respectivamente) y de triglicéridos. En forma anual se registró peso, talla, índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistólica y diastólica y tres variables de estilo de vida: ejercicio (siete respuestas posibles); tabaquismo y consumo de alcohol (número de bebidas en la semana previa). En cada entrevista también se registró la existencia de patologías como diabetes y enfermedad cardíaca. También se interrogó sobre la incidencia de eventos cardiovasculares en parientes de primer orden.

Los factores de riesgo del modelo PROCAM se dividieron en categorías en función de las recomendaciones del NCEP III y del *International Task Force for Prevention of CHD*. Este sistema de cuantificación se utilizó para calcular el puntaje PROCAM de cada participante durante los 8 años de seguimiento. Las 8 variables consideradas predicen en forma independiente el riesgo de eventos cardíacos e incluyen edad, LDLc, tabaquismo, HDLc, presión sistólica, historia familiar de eventos cardíacos prematuros (antes de los 60 años), diabetes y triglicéridos. Por medio del algoritmo PROCAM se calculó el riesgo coronario a 10 años asociado con cada puntaje, basado en el riesgo en hombres de 35 a 65 años. Por ejemplo, un puntaje PROCAM de 25 se asocia con un riesgo a 10 años del 1.6% mientras que un puntaje de 50 se acompaña de un riesgo del 15.5%. Se ha visto que el riesgo estimado mediante este modelo se correlaciona bien con la incidencia real de eventos cardiovasculares.

Hasta la fecha no existe un algoritmo específico de riesgo en mujeres. Sin embargo, dado que los datos de mujeres de 45 a 65 años indican un riesgo 4 veces más bajo de eventos respecto de hombres de la misma edad, la predicción del riesgo en la cohorte actual se obtuvo al dividir por 4 la estimación global del riesgo en varones. Los expertos recuerdan que a diferencia del modelo de riesgo Framingham, el PROCAM tiene en cuenta la historia familiar y el nivel de triglicéridos y de LDLc, contribuyentes importantes de riesgo.

Después de 8 años de seguimiento, 12% de las mujeres abandonaron la investigación, 8% tuvieron menopausia quirúrgica, 20% comenzaron la TH antes de su último período menstrual, 48% presentaron menopausia natural y 12% aún



Información adicional en [www.sicsalud.com](http://www.sicsalud.com): dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract, full text, aprobación y patrocinio.

tenían menstruaciones. El 11%, 15%, 16%, 18%, 19%, 24%, 22% y 21% de las participantes utilizaron TH entre el primer y el octavo año, respectivamente. El 71% recibía alguna combinación de estrógenos y progesterona en forma secuencial o continua. El espectro de edad de la cohorte desde el inicio fue de 45 a 64 años. Tres mujeres presentaron un evento cardíaco durante el período de observación y una cuarta refirió angina de pecho. Dos de estas 4 participantes tuvieron un puntaje superior al promedio, y las restantes, un puntaje PROCAM promedio. La media del puntaje de riesgo aumentó desde el segundo hasta el octavo año de estudio.

En las mujeres sin TH, el IMC por encima del promedio ( $p < 0.001$ ), el aumento del IMC ( $p < 0.005$ ), el nivel de estradiol por debajo del promedio ( $p < 0.005$ ), el nivel decreciente de estradiol ( $p < 0.001$ ) y un índice de testosterona alto ( $p < 0.05$ ) fueron las variables más importantes asociadas con mayor riesgo de eventos coronarios a 10 años. El aumento en la frecuencia de actividad física tendió a asociarse con descenso del riesgo ( $p < 0.07$ ). El consumo de alcohol, las modificaciones en el consumo de alcohol, la concentración de DHEAS y los cambios en el nivel de DHEAS o de testosterona libre no se asociaron en forma sustancial con el riesgo de eventos coronarios. En el modelo que incluyó las pacientes que recibían TH, nuevamente el IMC y el IMC en aumento se asociaron en forma significativa con un incremento del riesgo ( $p < 0.001$ ). Luego del ajuste según IMC y los parámetros de estilo de vida, el uso de TH no ejerció ningún efecto significativo sobre el riesgo de eventos coronarios.

En opinión de los autores, el modelo utilizado en esta investigación es relativamente simple y permite calcular de manera confiable el riesgo de eventos coronarios (infarto de miocardio fatal o no fatal o la muerte por un episodio coronario agudo). Los modelos de regresión aplicados reflejaron las variaciones entre mujeres y en participantes individuales a lo largo del tiempo. En esta cohorte de mujeres australianas, aquellas con niveles bajos de estradiol tuvieron mayor riesgo respecto de las participantes con una concentración más elevada. Más aun, las pacientes con descenso progresivo durante el seguimiento estuvieron expuestas a mayor riesgo. El índice de testosterona libre y el IMC fueron las otras variables que contribuyeron significativamente con el riesgo.

## 11 - Tratamiento Neoadyuvante Prolongado más GM-CSF en Cáncer de Mama Localmente Avanzado: Conceptos Clínicos y Biológicos

Raffin Pohlmann P, Suchil Bernal L, Fuentes Alburo A y colaboradores

Cancer Center, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam, Países Bajos; Instituto Nacional de Cancerología, México DF, México; Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza, España

[Prolonged Neoadjuvant Treatment plus GM-CSF in Locally Advanced Breast Cancer: Clinical and Biological Concepts]

Revista de Oncología 6(3):130-139, Abr 2004

*Los autores comentan la experiencia actual en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado, se consideran terapéuticas alternativas y conceptos biológicos probados en un estudio internacional de fase III, el estudio Spinoza.*

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) afecta a mujeres adultas de todas las edades y de todas partes del mundo,

independientemente de su etnia y de su nivel económico. Incluye los estadios IIB ( $> 5$  cm de diámetro), IIIA, IIIB y IIIC de acuerdo con las guías de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Cuando el cáncer de mama está localmente avanzado, la cirugía primaria ya no es una opción terapéutica. Aun cuando el tratamiento quirúrgico es posible, se sabe que estas pacientes tienen un pronóstico malo cuando se las trata sólo con cirugía, con radioterapia o con ambos métodos, lo que resulta en una tasa de supervivencia global a los 5 años de solamente 5% a 20%. Esto se halla probablemente relacionado con la existencia de metástasis microscópicas a distancia en el momento del diagnóstico que se encuentran por debajo del nivel de detección con los métodos actuales.

Desde que se implementó el tratamiento quimioterapéutico neoadyuvante para el CMLA, la supervivencia ha mejorado. En la actualidad, la terapia multimodal es el estándar de tratamiento para estos pacientes, inicialmente con 3 a 4 ciclos de quimioterapia basada en antraciclinas, en taxanos o en ambos. El tratamiento local adicional es generalmente la mastectomía (radical modificada) con resección de los ganglios linfáticos axilares seguidos por terapia radiante posoperatoria de la pared torácica y de los linfáticos regionales. La terapia sistémica posterior puede ser quimioterapia adicional, la hormonoterapia se administra a las pacientes cuyos tumores son positivos para receptores de estrógenos o progesterona.

Aunque esta estrategia mejoró significativamente la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad, los resultados logrados todavía son poco esperanzadores debido al alto riesgo existente de recaída y muerte con un largo plazo de seguimiento. Debido a que en el CMLA es posible estudiar la biología tumoral a través de biopsias secuenciales, se lo utilizó para investigar un nuevo abordaje terapéutico para la enfermedad localmente avanzada. La revisión realizada por los autores tiene como objetivo la discusión de la experiencia actual en el tratamiento del CMLA, considerar alternativas quimioterapéuticas y conceptos biológicos probados en un ensayo internacional de fase III, el Ensayo Spinoza.

Ha existido un amplio debate acerca del concepto de la intensidad de la dosis para el tratamiento del cáncer de mama. A partir de los estudios realizados en pacientes con estadios tempranos del tumor que recibieron quimioterapia adyuvante, se sabe que debería evitarse la reducción en la intensidad de las dosis de doxorubicina, ciclofosfamida y fluorouracilo. Los beneficios de dosis más altas de quimioterapia adyuvante muestran resultados contradictorios en pacientes con estadios tempranos de la neoplasia.

En la terapia neoadyuvante, la quimioterapia según la intensidad de la dosis no fue ampliamente evaluada. Se estudiaron los efectos de la intensidad de la dosis de antraciclina en un ensayo que incluyó pacientes con cáncer de mama en estadios II y III no inflamatorio tratadas con 6 ciclos neoadyuvantes de epirrubina combinada con ciclofosfamida y 5-fluorouracilo (FEC), en el análisis univariado se halló que la dosis de antraciclina fue el único factor predictor de respuesta. Sólo están en marcha unos pocos ensayos de fase III sobre estrategias neoadyuvantes que prueban diferentes combinaciones de drogas así como los beneficios de la quimiorradiación y el tratamiento hormonal. En la mayoría de los países occidentales, la cantidad relativamente escasa de enfermas con CMLA limita el poder estadístico de los ensayos de fase III. En esta situación también es necesario evaluar otros criterios de valoración.

Existe evidencia firme que sugiere que las tasas de respuesta histológicas en el tratamiento neoadyuvante están relacionadas con las tasas de supervivencia. Las pacientes con CMLA que logran una respuesta patológica completa en los ganglios mamaros y axilares tienen una mejoría significativa en tasa de supervivencia libre de enfermedad. El tamaño del tumor primario es una cuestión importante cuando se comparan las respuestas completas entre diferentes ensayos. Sin embargo, aun así una respuesta completa no elimina totalmente la recurrencia.

El mejor programa quimioterapéutico para el tratamiento neoadyuvante del CMLA sigue siendo una pregunta abierta. En

vistas de esto, podría ser de importancia permitir que las pacientes reciban suficiente quimioterapia como para aumentar al máximo la posibilidad de alcanzar una respuesta completa a través del agregado de nuevas estrategias de tratamiento.

De acuerdo con la hipótesis de la inmunoección, para proteger al huésped la presión inmunológica lleva a la selección de variantes tumorales con inmunogenicidad reducida. Una vez que el tumor se “escapó” de la vigilancia del sistema inmune y creció, su fenotipo inmunológico está condicionado por la selección de clones menos inmunogénicos. Sin embargo, más tarde, en el desarrollo tumoral –durante la fase de crecimiento progresivo–, el tumor puede volverse más activador del sistema inmune, al dañar o interrumpir tejidos circundantes o desencadenar una respuesta de estrés cuando se consumen el oxígeno y los nutrientes. La heterogeneidad genética del tumor en crecimiento también puede ser responsable de la expresión de un mayor número de neoantígenos. Todos estos factores pueden actuar como señales de alarma para reclutar y activar células dendríticas, macrófagos, neutrófilos y células *natural killer* (NK), las cuales activan de las células T para generar una respuesta adaptativa antitumoral. Se conocen varios antígenos asociados a los tumores de mama que pueden inducir la activación de células T, como HER2/neu, CEA, MUC1 y survivina, los cuales pueden ser candidatos adecuados para los abordajes de inmunomonitorización como criterios de valoración sustitutos o alternativos o para quimioinmunoterapias.

Existen varias razones para explicar el fenómeno de escape inmunológico, como la pérdida antigénica, o la pérdida o regulación negativa de la expresión de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) de clase I, los cuales pueden tener lugar en hasta el 50% de los cánceres de mama. Además, las células tumorales pueden producir una variedad de citoquinas y de quimioquinas que pueden afectar negativamente la maduración y la función de las células del sistema inmune, como por ejemplo el factor de crecimiento del endotelio vascular, cuyos niveles se hallan aumentados en pacientes con cáncer de mama, inhibe la diferenciación y maduración de las células dendríticas. La interleuquina-10 puede también ejercer un efecto inhibitorio sobre las células dendríticas y aumentar su apoptosis. Además, esta citoquina inhibe la presentación antigénica y la producción de interleuquina-12. La interleuquina-10 puede proteger las células tumorales de los linfocitos T citotóxicos mediante la regulación negativa de las clases I y II del HLA y de la molécula 1 de adhesión intracelular (ICAM-1).

La prostaglandina  $E_2$  incrementa la síntesis de interleuquina-10 por linfocitos y macrófagos e inhibe la diferenciación de las células dendríticas.

Los tumores también pueden producir el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) o el factor transformante de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), los cuales pueden inhibir directamente la función y activación de las células NK.

Se considera que las células dendríticas son las células presentadoras de antígenos más potentes provenientes de la médula ósea, y se reconoce cada vez más su papel central en la defensa contra el cáncer, ya que su presencia en los tumores se asocia con mejor pronóstico, con reducción en la recurrencia tumoral y con menor cantidad de metástasis. La presencia de células dendríticas que infiltran los tumores con expresión de CD83<sup>+</sup> se correlaciona de forma inversa con las metástasis ganglionares y con la expresión tisular de citoquinas inmunosupresoras, VEGF y TGF- $\beta$ . A su vez, la presencia de estas células está asociada con la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en las pacientes con cáncer de mama, lo que sugiere que el estado de maduración de estas células es un predictor importante.

Además, existe evidencia de correlación positiva entre la presencia de linfocitos en el tumor, de linfocitos infiltrantes y el incremento en la supervivencia del paciente. La activación o inhibición de las células T depende de la presencia o ausencia de citoquinas en su microambiente. Una cuestión lógica que se plantean los autores es si pueden aportar un microambiente más

favorable para la activación de las células T con estrategias quimioinmunoterapéuticas como en el Ensayo Spinoza.

Los investigadores desarrollaron un régimen intensificado por dosis de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) seguido por la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), como factores de crecimiento hematopoyético. Se eligió este factor en lugar del G-CSF (estimulante de colonias granulocíticas) debido a que sus efectos inmunostimuladores podrían aumentar o realzar el efecto antitumoral de AC.

En el Ensayo Spinoza, internacional y aleatorizado, se compararon pacientes con CMLA que recibieron 6 ciclos neoadyuvantes o 3 ciclos neoadyuvantes más 3 adyuvantes, con el objetivo de conocer si la quimioterapia prolongada neoadyuvante resultaba en una mejoría en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad en comparación con el abordaje más convencional (3 ciclos neoadyuvantes más 3 adyuvantes) y el efecto de la administración de GM-CSF en comparación con G-CSF.

De esta manera se incluyeron y aleatorizaron 82 pacientes en tres países: Países Bajos, España y México, éste último con la mayor cantidad de casos incluidos.

Durante la quimioterapia neoadyuvante combinada con la administración a largo plazo de GM-CSF tienen lugar varios procesos que pueden suprimir potencialmente la disfunción del sistema inmune para erradicar el tumor. La quimioterapia reduce la masa tumoral y la producción de factores inmunosupresores derivados de los tumores y permite la iniciación de respuestas de células T citotóxicas específicas. La necrosis de las células tumorales y la apoptosis inducidas por la quimioterapia pueden provocar la liberación de antígenos, los cuales pueden ser captados por las células dendríticas reclutadas por la administración de los factores estimulantes y transportados hacia los ganglios linfáticos de drenaje. El GM-CSF posee efectos mieloproliferativos sobre los precursores de la médula ósea. Además, contrarresta la neutropenia provocada por la quimioterapia, recluta y estimula la diferenciación y la activación de las células dendríticas y protege a éstas de la apoptosis.

En la fase II de este ensayo, los autores observaron un incremento en el contenido de las células dendríticas de los ganglios linfáticos de drenaje axilar luego del tratamiento, asociado con una mejoría en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad. En las muestras tumorales obtenidas de una paciente en fase III se pudo observar un aumento en la infiltración de células dendríticas CD83<sup>+</sup> luego de la terapéutica implementada.

De esta manera, los autores consideran que este ensayo representa una oportunidad inédita para la evaluación de criterios de valoración biológicos y clínicos en un modelo desarrollado para CMLA que puede ser generalizado para otros estadios de cáncer de mama, así como otros tumores de tipo epitelial.

Los hallazgos y los resultados de estudios preclínicos indican que es más efectivo administrar quimioterapia en un régimen neoadyuvante extendido tomando ventaja de los procesos biológicos e inmunológicos concurrentes en el tumor primario y en sus ganglios linfáticos de drenaje. Para los autores, estudios como el Ensayo Spinoza permitirán probar el efecto del tratamiento neoadyuvante prolongado y del GM-CSF y de otros agentes inmunostimuladores en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global de pacientes con CMLA. Estos resultados podrían expandirse en el futuro hacia el desarrollo de estrategias de tratamiento para otros tumores sólidos localmente avanzados. El próximo paso, agregan, en el diseño de ensayos para el CMLA será optimizar el régimen quimioterapéutico, agregando docetaxel, en un intento para incrementar la respuesta patológica completa, lo que favorece los efectos de cualquier abordaje inmunológico adicional.





## 12 - Tamoxifeno y Densidad Mamaria en Mujeres con Riesgo Aumentado de Cáncer de Mama

Cuzick J, Warwick J, Pinney E y colaboradores

Cancer Research UK, Department of Epidemiology, Mathematics and Statistics, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Queen Mary College, University of London, London; Cambridge Breast Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Reino Unido

[*Tamoxifen and Breast Density in Women at Increased Risk of Breast Cancer*]

Journal of the National Cancer Institute 96(8):621-628, Abr 2004

---

*El tratamiento con tamoxifeno se asoció con una reducción en la densidad mamaria en mujeres en buen estado de salud pero con riesgo incrementado para padecer cáncer de mama. Esta reducción tuvo lugar mayormente durante los primeros 18 meses de terapia.*

---

El tamoxifeno puede reducir el riesgo de cáncer de mama en 30% a 40% en mujeres con alto riesgo para padecerlo. Sin embargo, tiene efectos adversos significativos y la razón global entre el riesgo y el beneficio todavía es incierta. También es claro que solamente previene el cáncer de mama con receptores positivos para los estrógenos (REP) y no tiene efectos sobre el cáncer con receptores negativos o, si los tiene, lo incrementa ligeramente. Así, es importante definir, con la mayor precisión posible, el grupo de mujeres con mayor riesgo para presentar cáncer con REP. La mayoría de los intentos para definir riesgo elevado para cáncer de mama se han centrado sobre los antecedentes familiares, los cuales tienen típicamente un riesgo atribuible de 7%; aunque la densidad mamaria de más del 50%, determinada radiológicamente, tiene mayor riesgo atribuible en la población, aproximadamente el 30%.

La terapia de reemplazo hormonal incrementa la densidad mamaria, ésta puede verse afectada presumiblemente por otros estímulos hormonales. El tamoxifeno además reduce la densidad mamográfica en pacientes que ya presentan cáncer de mama. De esta manera, la reducción en la incidencia del cáncer puede explicarse al menos en parte por su efecto sobre la densidad mamaria. El control de la densidad mamaria en una mujer en particular puede indicar si es probable que las intervenciones antiestrogénicas como el tamoxifeno sean efectivas en esa mujer.

Durante el *International Breast Cancer Intervention Study I* (IBIS-1), un ensayo para la prevención del cáncer con tamoxifeno, se realizaron mamografías en todas las participantes al comienzo y cada 18 meses durante el tratamiento. Aunque estas mamografías se realizaron con fines de pesquisa, también documentaron los cambios en la densidad mamaria durante el curso del tratamiento. En este estudio, los autores investigaron la influencia de la terapia con tamoxifeno y otros factores hormonales, el antecedente familiar de cáncer de mama y medidas antropométricas sobre la densidad mamográfica al inicio y durante el tratamiento de un subgrupo de 818 mujeres sanas con alto riesgo, a partir del IBIS-1.

Este ensayo comenzó en 1992 para determinar si el tamoxifeno podría prevenir el cáncer de mama en 7 152 mujeres con buen estado de salud pero con riesgo elevado para desarrollarlo –sobre la base de antecedentes familiares o presencia de patología mamaria proliferativa benigna. Las participantes recibieron tamoxifeno en una dosis de 20 mg/día o placebo durante 5 años. El subgrupo analizado quedó compuesto por 388 mujeres en el grupo tratado y 430 en el grupo control.

La proporción de la mama compuesta por tejido denso –la

densidad mamaria– se evaluó mediante las mamografías realizadas y se expresó como el porcentaje del área mamaria total. Para este estudio, los autores utilizaron la clasificación de Boyd, que agrupa las densidades porcentuales en 6 grupos diferentes: A = 0%; B = 1%-10%; C = 11%-25%; D = 26%-50%; E = 51%-75% y F = 76%-100%.

Se utilizaron análisis de regresión logística univariados y multivariados para examinar la asociación entre la densidad mamaria al comienzo del estudio y la edad a su ingreso, edad de la menarca, índice de masa corporal, estado menopáusico al momento de la inclusión, antecedentes de enfermedad mamaria benigna, utilización de terapia de reemplazo hormonal y tabaquismo, entre otras variables.

Las características antropométricas, familiares y hormonales de las pacientes incluidas se hallaron bien equilibradas entre las ramas del tratamiento. Para el grupo control, la densidad mamaria media al inicio fue de 42.6% (intervalo de confianza 95% [IC 95%] = 39.6%-45.6%) y de 41.9% (IC 95% = 38.8%-45.0%) para el grupo tratado. Los principales determinantes de la densidad mamaria al momento de inicio del estudio fueron la edad, el estado menopáusico, el índice de masa corporal y la hiperplasia atípica previa. Al momento de la realización de la mamografía de seguimiento a los 18 meses, la densidad mamaria había caído al 39.1% (descenso desde el inicio: 3.5%; IC 95% 2.7%-4.3%,  $p < 0.001$ ) en el grupo placebo y al 34.0% (descenso desde el inicio: 7.9%; IC 95% 6.9%-8.9%,  $p < 0.001$ ) en el grupo tratado con tamoxifeno, diferencias estadísticamente significativas.

Aproximadamente luego de 54 meses de tratamiento, la densidad en el grupo con tamoxifeno fue 28.2% (descenso desde el inicio: 13.7%; IC 95% 12.3%-15.1%,  $p < 0.001$ ) y de 35.3% en el grupo placebo (descenso desde el inicio: 7.3%; IC 95% 6.1%-8.4%,  $p < 0.001$ ). De esta manera, la densidad mamaria media para ambos grupos se redujo durante el curso del estudio, pero las reducciones fueron significativamente mayores en la rama tratada con tamoxifeno ( $p < 0.001$ ).

Se encontró una interacción de importancia estadística entre la edad y la reducción de la densidad mamaria observada con el tamoxifeno, ya que en las mujeres menores de 45 años al momento de la incorporación al estudio, la reducción neta con tamoxifeno fue de 13.4% (IC 95% 8.6%-18.1%) mientras que en aquellas que tenían más de 55 años, la reducción fue del 1.1% (IC 95% -3.0% a 5.1%).

En las mujeres cuya densidad mamaria inicial fue mayor al 10%, los autores hallaron una reducción en promedio –adicional a la disminución atribuible a la edad– cercana al 8% luego del uso de tamoxifeno durante un periodo aproximado de 5 años. La reducción fue mayor en las mujeres premenopáusicas más jóvenes y en aquellas con menor índice de masa corporal cuyos valores iniciales de densidad mamaria fueron típicamente más elevados. La reducción asociada con el tamoxifeno permaneció estadísticamente significativa luego del ajuste para otras variables predictoras de densidad mamaria, y esa reducción fue mayor que la de cualquiera de los otros factores evaluados. Estos resultados son congruentes con informes previos de que el tamoxifeno reduce la densidad mamaria en mujeres con cáncer y con las observaciones de que la densidad reducida están asociadas con otros estímulos antiestrogénicos como las isoflavonas, y que el incremento se halla asociado con la terapia de reemplazo hormonal.

El estado posmenopáusico, el aumento de la edad y el tabaquismo se asociaron con menor densidad mamaria, resultados congruentes con los efectos de estas variables sobre los niveles estrogénicos. También se observó densidad reducida en mujeres con valores más elevados de índice de masa corporal, lo que probablemente sea resultado de un mayor reemplazo de tejido adiposo en las mamas de mujeres con mayor cantidad de tejido adiposo. Una observación no esperada fue la asociación entre riesgo familiar elevado para el desarrollo de cáncer dentro de los siguientes 10 años y menor densidad mamaria ( $p = 0.02$ ), asociación que no se perdió luego del ajuste por otros factores en el modelo multivariado. La densidad mamaria elevada se

asoció con más fuerza con el riesgo familiar de cáncer en el tercio más bajo que con el riesgo familiar en el tercio más alto. Para los autores, este resultado es sorprendente porque el antecedente familiar de cáncer de mama y la densidad mamaria elevada son factores de riesgo claramente establecidos para el desarrollo de la neoplasia.

Los resultados indican además que aproximadamente dos tercios de la reducción total en la densidad mamaria lograda con tamoxifeno tuvieron lugar durante los primeros 18 meses, lo que sugiere que la densidad mamaria podría ser un potencial marcador temprano de eficacia. Sin embargo, el cambio en la densidad asociado con el uso de tamoxifeno predijo solamente un tercio de la reducción en la incidencia de cáncer de mama observada en ensayos de prevención, lo que sugiere que esta droga tiene una actividad preventiva adicional, no reflejada en su efecto sobre la densidad mamaria.

Los cambios observados con respecto a la densidad mamaria fueron mayores entre mujeres premenopáusicas al momento del ingreso al estudio. Los niveles de estrógenos en la premenopausa son mayores, por lo que el efecto antiestrogénico relativo del tamoxifeno es más grande, lo que explica su resultado sobre la densidad. Sin embargo, los ensayos de prevención realizados indican que la capacidad de esta droga para reducir el riesgo de cáncer de mama parece ser independiente de la edad, por lo cual la significación clínica de esta mayor reducción en mujeres más jóvenes es poco clara.

Dos cuestiones quedan por resolver: en primer lugar, si el efecto del tamoxifeno sobre la densidad se revierte cuando se termina el tratamiento, y si la reducción en la densidad inducida por la droga está asociada con una reducción en el riesgo de cáncer a nivel individual. Estas dos cuestiones son objeto de investigaciones en marcha.

### 13 - Estudio de Papiloma Virus en el Abordaje de Mujeres Infechadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y con Examen Papanicolaou que Muestra Células Escamosas Atípicas de Significado Incierto

Massad LS, Schneider MF, Watts DH y colaboradores

Southern Illinois School of Medicine, Springfield, EE.UU.

[HPV Testing for Triage of HIV-Infected Women with Papanicolaou Smears Read as Atypical Squamous Cells of Uncertain Significance]

Journal of Women's Health 13(2):147-153, Mar 2004

---

*En mujeres con estas características epidemiológicas y clínicas, la búsqueda de papiloma virus humano de riesgo alto no es una estrategia suficientemente sensible para el rastreo de lesiones malignas.*

---

Las mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) tienen mayor riesgo de presentar lesiones precursoras de cáncer cervical. A pesar de ello, las mujeres HIV positivas que son sometidas a rastreo riguroso tienen cáncer cervical muy infrecuentemente, fenómeno que sugiere que el

seguimiento estricto permite que el cáncer cervical sea evitable a pesar del compromiso inmunológico. Sin embargo, la observación regular y metódica de todas las enfermas HIV positivas con extendidos anormales representa una complicación sustancial para la paciente y para los sistemas de salud. De hecho, se estima que aproximadamente 38% de las pacientes infectadas por HIV tiene citología cervical anormal; el porcentaje se eleva a 62% si se considera el seguimiento a 5 años. En la mayoría de los casos la anomalía corresponde a células escamosas atípicas de significado incierto (*atypical squamous cells of uncertain significance*, ASCUS). En estas enfermas el riesgo de presentar lesiones precursoras de alto riesgo de cáncer cervical se estima en 14% a 15% y por este motivo se recomienda sistemáticamente colposcopia de control. Debido a lo costoso y complejo de este procedimiento se requiere disponer de nuevas técnicas que permitan identificar los precursores de mayor riesgo de evolución a cáncer.

En pacientes HIV negativas la búsqueda de ADN de papiloma virus humano (HPV) de riesgo alto es una alternativa sensible y específica para detectar neoplasia cervical intraepitelial (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN) entre las mujeres con citología ASCUS. En este trabajo los autores evalúan la utilidad de este mismo algoritmo de seguimiento en pacientes HIV positivas mediante la comparación de los resultados obtenidos por lavado cervicovaginal (*cervicovaginal lavage*, CVL) con los hallazgos colposcópicos en un grupo de enfermas con infección por HIV y ASCUS, participantes del *Women's Interagency HIV Study* (WIHS).

Los autores recuerdan que el WIHS es un estudio prospectivo multicéntrico destinado a conocer la historia natural de la infección por HIV y de patologías asociadas en mujeres diagnosticadas en 1994 en 6 centros de los Estados Unidos.

El diagnóstico de infección por HIV se efectuó con enzimoimmunoensayo (ELISA) y se confirmó con *Western blot*. Las pacientes fueron estudiadas en el momento del reclutamiento y luego cada 6 meses, desde 1994 hasta 2002.

Se decidió utilizar CVL como método de recolección de la muestra porque permite analizar la carga viral y la concentración de citoquinas y otros factores. La infección por HPV se diagnosticó con reacción en cadena de polimerasa (PCR) que permitió identificar tipos y variantes específicas. Los serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 se consideraron altamente oncogénicos.

Las muestras de citología vaginal se obtuvieron con espátula y cepillado según protocolos estandarizados. Se empleó el *Bethesda System* como criterio citológico cervicovaginal.

Este análisis retrospectivo se basó en 1 281 participantes del WIHS, HIV positivas y con citología ASCUS. Sin embargo, la cohorte final estuvo integrada por 270 enfermas que cumplieron los criterios de inclusión. En 122 de las 270 no hubo evidencia colposcópica de lesión vaginal. La sensibilidad del estudio de HPV se basó en los resultados de la colposcopia realizada dentro de los 90 días posteriores al primer resultado ASCUS.

La edad promedio en el momento de la primera identificación de ASCUS fue 35.7 años, mientras que la edad de las 686 mujeres excluidas del análisis por falta de adhesión al protocolo de seguimiento fue 37.4 años. Los factores de riesgo de cáncer cervical fueron comunes entre las participantes incluidas en el análisis actual pero menos frecuentes que en el grupo de las 686 pacientes excluidas. Asimismo, menos frecuentemente las participantes fueron afroamericanas, tuvieron más de 3 niños y eran fumadoras. En cambio, fue más común que las participantes fuesen de raza blanca y con 5 a 100 parejas sexuales en toda su vida; fue menos probable que tuvieran más de 100 parejas.

El diagnóstico colposcópico fue de lesiones intraepiteliales (*intraepithelial lesions*, SIL) en el 28% de los casos y SIL de alto grado en 2% de las enfermas. El resto mostró colposcopia normal o cambios no compatibles con SIL.

Entre las 270 participantes, 10 tenían biopsia de alto grado y se clasificaron como CIN 2/3; 1 paciente tuvo adenocarcinoma

*in situ* y se analizó en combinación con las mujeres con CIN 3. Sólo el 30% de las enfermas con ASCUS sometidas a colposcopia tuvieron ADN de HPV de alto riesgo. La sensibilidad de este hallazgo para la detección de CIN 2/3 fue de sólo 50%; la especificidad fue de 71%. Los valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN, respectivamente) fueron 6% y 97%. Se encontró HPV de cualquier riesgo en 65% de las 270 mujeres, incluidas 9 de las 10 enfermas con CIN 2 o con lesión más grave. En este caso la sensibilidad fue de 90% y la especificidad de sólo 36%. El VPP y el VPN fueron sólo 5% y 99%, respectivamente.

En un análisis posterior se evaluó el significado de la baja sensibilidad en la detección de ADN de HPV de riesgo alto mediante PCR como prueba de rastreo de CIN 2/3. El 90% de las mujeres con este tipo de lesiones tuvieron evidencia de infección por HPV en algún punto de la vigilancia y el 100% tuvo algún tipo de HPV durante el seguimiento.

La mayoría de las enfermas con citología ASCUS no tienen enfermedad de alto grado. Se han buscado estrategias alternativas para el seguimiento ya que la colposcopia puede ser molesta y es un procedimiento costoso. Desafortunadamente, los hallazgos del estudio actual muestran que la estrategia de buscar evidencia de infección por HPV de alto grado mediante PCR no es lo suficientemente sensible en la detección de lesiones malignas. La presencia de ADN de HPV de alto grado se asoció con un VPN del 97%, fenómeno que puede ser de utilidad considerable para reasegurar el subgrupo con baja potencialidad de presentar lesiones de mayor malignidad. No obstante, las conclusiones finales en términos de la utilidad de este abordaje en pacientes HIV positivas con citología ASCUS deberán evaluarse en futuras investigaciones de diseño prospectivo.

## 14 - Variabilidad en el Riesgo de Cáncer de Mama en Estudios de Observación de Terapia Hormonal de Reemplazo: Análisis de Meta-Regresión

Garbe E, Levesque L y Suissa S

Institute of Clinical Pharmacology, Humboldt-University and Institute of Pharmacoepidemiology and Technology Assessment, Berlin, Alemania; Division of Clinical Epidemiology, Department of Epidemiology and Biostatistics, Royal Victoria Hospital, McGill University Health Centre, Montreal, Canadá

[Variability of Breast Cancer Risk in Observational Studies of Hormone Replacement Therapy: A Meta-Regression Analysis]

Maturitas 47(3):175-183, Mar 2004

---

*Los factores inherentes al diseño de los estudios epidemiológicos podrían explicar el incremento del riesgo de cáncer de mama en asociación con el uso de terapia de reemplazo hormonal.*

---

La posible relación entre la terapia de reemplazo hormonal (TRH) y el riesgo aumentado de cáncer de mama motivó considerable incertidumbre entre las pacientes y los profesionales. Varios estudios epidemiológicos tuvieron por objetivo evaluar esa asociación y muchos de ellos han dado

resultados contradictorios. En 1997, el *Oxford Collaborative Group* comunicó un aumento del 14% en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que habían utilizado alguna vez TRH versus aquellas que no fueron tratadas con esta terapia. El incremento fue de 2.3% por cada año de empleo de TRH.

Recientemente, una de las ramas del *Women's Health Initiative* (WHI) que evaluó el efecto de la TRH versus placebo se interrumpió en forma prematura por la observación de aumento del riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, si bien los resultados del *pooled re-analysis* (PRA) (estudios de diagnóstico de cáncer de mama alrededor de 1985) se refieren casi exclusivamente al uso de estrógenos en dosis altas sin progesterona, sólo se interrumpió el componente de la investigación que combinó estrógenos más progesterona versus placebo.

El PRA, similar a un metaanálisis pero con los datos crudos, se aplicó para obtener la sumatoria de las estimaciones de riesgo para cada uno de los diversos perfiles de uso de TRH. Sin embargo, añaden los autores, se desconoce si este tipo de abordaje, útil cuando se lo aplica en estudios clínicos controlados, también es aplicable a las investigaciones de observación, especialmente cuando se manejan riesgos pequeños. En forma opuesta a los estudios aleatorizados en los cuales se efectúa el control según diversos factores de confusión mediante el proceso de aleatorización y las condiciones experimentales, los trabajos no experimentales están sujetos a sesgo considerable. Las variaciones observadas en los riesgos relativos en los estudios de observación también podrían reflejar diferencias en el diseño de la investigación.

En los trabajos de observación de la relación entre el uso de TRH y cáncer de mama, el sistema de vigilancia y el sesgo son aspectos de particular importancia. La aplicación de la mamografía de rastreo y el método empleado en la recolección de la información pueden influir en la magnitud del sesgo. En este trabajo los autores presentan los resultados de un análisis de meta-regresión (AMR) en la estimación de riesgo de cáncer de mama en relación con el uso de TRH.

Se realizó un AMR de los estudios epidemiológicos al respecto con la finalidad de determinar las posibles fuentes de variabilidad de los resultados en términos de diseño de la investigación.

Se incorporaron al análisis los 63 trabajos que cumplieron con los criterios de inclusión del *Oxford Collaborative Group*. Se excluyeron dos estudios con distintos parámetros de evolución y otros 21 trabajos que no presentaron resultados sobre la posible asociación entre TRH y cáncer de mama. De esta forma el análisis final se basó en 39 publicaciones. A partir de ellas se tomó información relacionada con el diseño del estudio, el país de realización, con los parámetros primarios de evolución; con el número de casos de cáncer y con la similitud entre los diversos grupos en términos de edad y de otros factores.

En primer lugar, los *rate ratios* (RR) se convirtieron por transformación logarítmica para que la distribución fuese más homogénea. El análisis se limitó a estudios similares para obtener una valoración válida de la heterogeneidad. Para cada factor se realizaron modelos de regresión lineal de variables únicas y posteriormente todos los factores se incluyeron en el modelo de regresión de variables múltiples. Finalmente se creó un índice de diseño de estudio para cada trabajo mediante el recuento del número de hallazgos deseables entre 6 características: 1) según el objetivo primario fuese establecer el efecto de la TRH; 2) según el estudio incluyera algún componente de vigilancia; 3) según la modalidad de recoger la información; 4) según el control por edad; 5) según el control por edad en el momento de la menopausia y 6) según el ajuste por factores reproductivos de riesgo. El índice pudo oscilar entre 0 y 6 (estudios con ninguno o con todas estas pautas, respectivamente) y se utilizó para estimar la pendiente del RR en función del índice en un modelo de regresión lineal, a partir del cual se predijo el RR y los intervalos de confianza de 95%.

Entre los 39 trabajos analizados, 27 habían sido incluidos en

PRA mientras que 12 habían sido excluidos. Estos últimos se habían llevado a cabo en años anteriores (1980 en promedio, en comparación con 1985 en el caso de los trabajos incluidos). Además, más frecuentemente se realizaron en los Estados Unidos e incluyeron un porcentaje mayor de investigaciones hospitalarias de casos y controles (*versus* estudios de población de casos y controles).

El RR de cáncer de mama en relación con la TRH varió entre 0.5 y 1.64 en los trabajos, mientras que fue de 1.05 y 1.06 en los dos estudios excluidos. Los ensayos de casos y controles se asociaron con una reducción del 4% en el RR respecto de los estudios de cohortes; la similitud entre casos y controles en términos de edad y otros factores de riesgo redujo aun más el RR, en un 9%. Las investigaciones que tuvieron como punto primario de análisis la asociación entre cáncer de mama y TRH tuvieron un RR 9% más bajo respecto de los trabajos con otros objetivos primarios. Asimismo, el tipo de vigilancia y la manera de obtener la información se asociaron con reducción del RR en 8% y 6%, respectivamente. Los trabajos realizados en los Estados Unidos se asociaron con RR 9% inferior, mientras que las publicaciones que incluyeron ajuste según la edad en el momento de la menopausia aumentaron el RR en 5%.

El modelo de interacciones indicó que para los estudios hospitalarios que no fueron incluidos en el PRA, el RR aumentó de 0.6 en 1960 a 1.8 en 1992, mientras que se mantuvo estable en aquellos trabajos que fueron incluidos. Los trabajos poblacionales mostraron una tendencia similar, con excepción de que el RR descendió de 1.6 a 1 durante el mismo período. Entre las investigaciones sin ajuste según edad en el momento de la menopausia, el RR fue 12% más bajo cuando el objetivo primario fue la determinación de la asociación entre TRH y cáncer de mama. En cambio, cuando se efectuó este ajuste, el RR fue 43% más alto. El RR se redujo en un 2.5% por cada incremento de 1 unidad en el índice, en la escala de 0 a 6. En opinión de los autores, si bien la reducción no parece significativa, puede estimarse que un estudio con las 6 variables consideradas en las propiedades del diseño produciría un RR de 0.98 mientras que un trabajo sin ninguna de estas características generaría un RR de 1.14.

El análisis identificó varias fuentes de variabilidad en los estudios de observación del efecto de la TRH como riesgo de cáncer de mama, relacionadas con las características del diseño de la investigación. Según el nuevo modelo, el RR estimado de cáncer de mama en relación con TRH varió entre 0.6 y 1.9 en los estudios analizados. Los hallazgos sugieren que el estudio de asociaciones de este tipo, los metaanálisis y los PRA aplicados a los estudios de observación deberían considerar un modelo de meta-regresión como explicación alternativa a los riesgos de baja magnitud.

Los factores inherentes al diseño de los estudios epidemiológicos podrían explicar el incremento del riesgo de cáncer de mama en asociación con el uso de terapia hormonal de reemplazo, añaden finalmente los especialistas.

## 15 - Preeclampsia, la Placenta y la Respuesta Inflamatoria Materna. Revisión

Redman CW y Sargent IL

Nuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, John Radcliffe Hospital, Oxford, Reino Unido

[Pre-Eclampsia, the Placenta and the Maternal Systemic Inflammatory Response. A Review]

Placenta (Supl.A) 17:S21-S27, Abr 2003

---

*La evidencia indica que la preeclampsia es el extremo patológico de un proceso normal de transformación placentaria común a todos los embarazos. Los factores contribuyentes son múltiples y existe superposición entre la situación normal y la enfermedad.*

---

La preeclampsia (PE) es una complicación grave de la segunda parte de la gestación, del parto o del puerperio temprano. Su causa precisa se desconoce y ninguna de las definiciones propuestas en alguna oportunidad refleja la complejidad del trastorno clínico.

Se sabe desde hace casi 100 años que la PE es una patología placentaria probablemente atribuible a circulación insuficiente, hipoxia y, en los casos más graves, infartos de placenta. Dos alteraciones de las arterias espiraladas, arterias terminales que brindan aporte sanguíneo al espacio intervilloso, podrían predisponer a la PE: el tamaño demasiado pequeño y la obstrucción.

La mayoría de los estudios basados en biopsias tienen sus limitaciones. De hecho, la muestra puede haberse tomado de una localización no representativa; además, aunque la presencia de citotrofoblasto se consideró un parámetro de confiabilidad, esto no parece ser completamente cierto. Aun cuando se observan arterias espiraladas, muy rara vez las biopsias de los márgenes muestran cambios.

La formación de la placenta tiene lugar entre las semanas 6 y 18 de la gestación, cuando las arterias espiraladas se transforman en largos conductos para aportar sangre a una mayor estructura, durante el tercer trimestre del embarazo. En la PE la placenta puede ser anormalmente poco profunda, de manera tal que sólo los segmentos deciduales de las arterias espiraladas sufren cambios. Los segmentos más proximales al miometrio permanecen pequeños y musculares. El mecanismo de formación de la placenta –que involucra la invasión del lecho placentario con citotrofoblastos extravillosos y su cercana asociación con linfocitos grandes granulares en la decidua– aún debe definirse.

La evaluación del flujo placentario mediante Doppler de arterias uterinas puede mostrar patrones que se asocian con elevada resistencia antes de la aparición clínica del trastorno. Varias mediciones indirectas de perfusión placentaria o uterina demuestran reducción sustancial del flujo placentario en la PE. El hallazgo macroscópico más común son los infartos pero puede haber infartos sin PE y viceversa. También hay elevación de los marcadores de estrés oxidativo en los tejidos placentarios.

Habitualmente se considera que la formación de una placenta “pobre” es la causa de la PE pero la suposición, en virtud de las observaciones en conjunto, parece demasiado simplista. De hecho es posible que esta alteración no sea causa de PE sino más bien un factor predisponente. Las alteraciones seguramente involucran la unidad placentaria y materna y aunque el efecto sobre el feto puede ser adverso (desnutrición, hipoxia), el feto suele permanecer en buen estado cuando la madre,



Información adicional en [www.siiusalud.com](http://www.siiusalud.com):  
dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract,  
full text, aprobación y patrocinio.

paradójicamente, está muy comprometida.

El endotelio activado es un componente integral de la respuesta inflamatoria. Los leucocitos y las células endoteliales expresan mayor número de moléculas de adhesión y se presentan en estado de activación. Esto permite a los leucocitos adherirse al endotelio, migrar a través de él y alcanzar localizaciones extravasculares. Los leucocitos activados, por su parte, son capaces de estimular el endotelio.

Los autores han mostrado que en la PE existe inflamación materna sistémica. Granulocitos, monocitos y linfocitos muestran evidencia de activación; algunos grupos encontraron elevación del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y de interleuquinas (IL) 6 y 8. Sin embargo, la gestación normal también se asocia con una respuesta inflamatoria sistémica, al menos durante el tercer trimestre de la gestación. La respuesta no difiere intrínsecamente de la que se observa en la PE pero es menos marcada. Este hallazgo motivó la teoría de que la PE aparece cuando el proceso inflamatorio sistémico, común a todas las mujeres en la segunda mitad de la gestación, origina algún tipo de descompensación. En otras palabras, la PE sería el extremo de un proceso que se observa en embarazos normales. Este fenómeno es una de las causas más importantes en la dificultad para establecer una definición precisa de la entidad y para disponer de pruebas diagnósticas específicas y tratamientos puntuales. Incluso la lesión renal que anteriormente se consideraba patognomónica de la PE –endoteliosis– también ocurre en gestaciones normales. En conclusión, es probable que cualquier factor que aumente la respuesta inflamatoria sistémica materna predisponga a la aparición de PE.

La inflamación no se limita a leucocitos y endotelio; involucra otros sistemas vasculares, incluso el sistema de la coagulación. La inflamación promueve coagulación al incrementar la expresión intravascular de factor tisular, de moléculas de adhesión y al descender la fibrinólisis y el sistema anticoagulante de la proteína C. Las plaquetas activadas y la coagulación intravascular anormal son características de la PE, especialmente cuando la patología se complica aun más (síndrome HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas). Nuevamente, existe evidencia de que el sistema de la coagulación también se activa en el embarazo normal.

Las especies reactivas de oxígeno se utilizan como segundos mensajeros en la propagación de señales proinflamatorias y de crecimiento. En consecuencia, el estrés oxidativo y la inflamación crónica se relacionan y es posible que sean fenómenos inseparables. La inflamación genera estrés oxidativo mientras que este último estimula la respuesta inflamatoria.

Uno o varios factores placentarios aún no identificados (factor X) deben circular para que se produzca el trastorno generalizado que caracteriza la PE. El estímulo debería originarse en la placenta y debería liberarse durante la gestación; en la PE las cantidades serían particularmente altas cuando la placenta sufre estrés oxidativo. El sinciotrofoblasto puede sintetizar y liberar TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y otras citoquinas, pero los resultados de los estudios no son homogéneos. Es por ello que es improbable que las citoquinas eventualmente liberadas por placenta sean el factor involucrado en la generalización de la patología.

Los leucocitos en vena uterina de pacientes con PE están más activados en comparación con los de la circulación materna, probablemente como consecuencia de la hipoxia transitoria en el espacio intervilloso.

Una posible alternativa es la presencia de microfragmentos de sinciotrofoblasto en la circulación materna. Estos se detectan en el plasma de mujeres embarazadas pero están sustancialmente elevados en pacientes con PE. Estos fragmentos ocasionan daño directo al endotelio y son proinflamatorios. En opinión de los autores, representan restos celulares, subcelulares y moleculares liberados de la superficie sincicial. Su depuración involucra inflamación. Probablemente estos residuos sean el reflejo de mayor apoptosis y necrosis del sincicio.

Las vellosidades placentarias de mujeres con PE se caracterizan

por necrosis sincicial focal con pérdida y distorsión de estas vellosidades. Sin embargo, la necrosis no es un hallazgo particularmente evidente y por ello es poco probable que sea la causa de la liberación de microfragmentos de sinciotrofoblasto, presentes en las gestaciones normales cerca del momento del parto. La apoptosis de sinciotrofoblasto humano normal puede visualizarse con microscopía electrónica, que demuestra pérdida de microvellosidades y de alteraciones en la superficie de la membrana. Se ha sugerido que la apoptosis representa un papel central en el recambio del citotrofoblasto y en la renovación de la superficie sincicial de las vellosidades coriónicas. El índice de apoptosis está significativamente elevado en la placenta de mujeres con PE y se sabe que *in vitro* la hipoxia induce apoptosis en citotrofoblastos humanos cultivados. Asimismo, se observa concentración elevada de otros marcadores circulantes de restos sinciciales como citoqueratina y ADN fetal soluble. Se considera que dos situaciones puntuales pueden asociarse con la liberación incrementada de restos celulares. El tamaño de la placenta es uno de ellos. La PE es básicamente un trastorno de la parte final de la gestación, cuando la placenta logra su mayor tamaño. El segundo fenómeno parece tener que ver con el estrés oxidativo.

El papel central de la placenta en la patogenia de la PE no se discute. Sin embargo, es improbable que la formación anormal de la placenta sea el único mecanismo involucrado en la PE. La superposición y la similitud de los cambios placentarios en situaciones normales y en PE permiten suponer que no surgirán nuevos conceptos en términos de definición y diagnóstico, ya que es imposible diferenciar con exactitud la situación normal de la anormal. Ninguna prueba o estudio será útil para diferenciar distintos momentos de un mismo proceso, común a todas las gestaciones, comentan finalmente los expertos.

