

## 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.

### 8 - Evaluación de la Glucosa en Mujeres Mexicano-Estadounidenses

Yogev Y, Langer O, Xenakis E y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynecology, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, University Hospital of Columbia University, Nueva York, EE.UU.

[Glucose Screening in Mexican-American Women]

Obstetrics & Gynecology 103(6):1241-1245, Jun 2004

---

*Un solo resultado alterado de la prueba de tolerancia a la glucosa –aun con valores elevados– no puede emplearse como único elemento diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.*

---

La prueba de tolerancia a la glucosa (50 g en 1 hora) a las 24 a 28 semanas de la gestación se ha transformado en el criterio estándar para la identificación de las mujeres con riesgo de presentar diabetes mellitus gestacional (DMG). Se han sugerido distintos niveles de glucosa para distinguir entre los resultados normales y anormales de la prueba de tolerancia, con un intervalo de 130 a 140 mg/dl. En general, existe relación inversa entre el umbral de glucosa y el grado de sensibilidad (a mayor umbral, menor sensibilidad). Sin embargo, el aumento de la especificidad disminuye la probabilidad de aparición de un resultado falso positivo. Los factores de riesgo para la aparición de DMG, como la etnia, la edad y la cantidad de partos, pueden excluir la necesidad de umbrales de glucosa más rigurosos para identificar mujeres con riesgo de DMG.

Por otra parte, comentan los autores, hay escasez de datos y falta de consenso sobre la estrategia de manejo, cuando los resultados de la prueba de tolerancia son de 180 a 200 mg/dl o mayores. Algunos investigadores sugirieron que con esos valores de glucosa la probabilidad de padecer diabetes gestacional es del 95%, mientras que otros han encontrado menor índice de DMG con esos resultados.

Se llevó a cabo un estudio prospectivo desde 1995 hasta 1999 en 6 857 mujeres, predominantemente de origen mexicano-estadounidense (85%). La población del ensayo provino de las clínicas de salud materna del área metropolitana de San Antonio, Texas; en la visita inicial se elaboró una historia clínica detallada que incluyó el perfil demográfico, los antecedentes sociales y un resumen de los antecedentes obstétricos y médicos, como los factores de riesgo tradicionalmente asociados con la diabetes gestacional y las complicaciones generales del embarazo.

Todas las pacientes que recibieron cuidados prenatales efectuaron la prueba de tolerancia con 50 g de glucosa entre las 24 y las 28 semanas de gestación. Se consideró positivo un valor de referencia de 130 mg/dl o mayor, que luego fue seguido por una prueba de tolerancia oral (PTOG) a 100 g de glucosa en 3 horas. La obesidad se definió con índice de masa corporal previo a la gestación de 27.3 kg/m<sup>2</sup> o mayor.

Se diagnosticó DMG cuando se registraron 2 o más valores anormales en la PTOG. Para los propósitos del análisis, los resultados de la evaluación se categorizaron por incrementos de 10 mg/dl.

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos para la DMG, se calcularon para 3 niveles de pruebas de tolerancia a la glucosa: 130, 135 y 140 mg/dl.

Las variables continuas se analizaron por medio de la prueba *t* de Student y los datos categóricos empleando la prueba exacta de Fisher y de chi cuadrado.

Globalmente se identificó un resultado positivo de la prueba de tolerancia a la glucosa (130 mg/dl o mayor) en 2 541 (37%) de 6 857 pacientes. La DMG se diagnosticó en 469 (6.8%) pacientes y se observó un valor anormal de la PTOG entre 351 mujeres (5.1%). Los resultados normales de la prueba de tolerancia a la glucosa (valores menores a 130 mg/dl) se observaron en 4 316 de las 6 857 mujeres.

Se estratificaron los resultados en dos grupos: mujeres con valores iguales o mayores a 130 mg/dl y las que presentaban valores menores a 130 mg/dl. El grupo con resultado positivo de la prueba de tolerancia a la glucosa incluyó mujeres significativamente más añosas, más obesas y con menor índice de nuliparidad, cuando se comparó con las pacientes con valores normales en la prueba de tolerancia.

Además se compararon las características de las pacientes que tenían un valor positivo entre 130 y 179 mg/dl, con aquellas que presentaban un resultado de 180 mg/dl o mayor. Las mujeres con valores mayores de 180 mg/dl eran más añosas, más obesas, tenían mayor índice de multiparidad y tenían valores más elevados de la PTOG que el grupo de detección.

Cuando se analizó la incidencia de DMG en relación con las categorías de la prueba de tolerancia a la glucosa, en el intervalo de 130 a 179 mg/dl (*n* = 758), el 18% de las pacientes tuvieron valores anormales de la PTOG. En las cinco categorías desde 140 hasta 190 mg/dl (*n* = 1 564) se encontraron aproximadamente 40% de resultados anormales para la PTOG. En la categoría 2 de la prueba de tolerancia a la glucosa, desde 180 hasta 200 mg/dl (*n* = 219), aproximadamente el 60% de las pacientes se identificaron con resultados anormales en la PTOG.

Al calcular la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos para la DMG, en toda la gama de valores de resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa (130, 135 y 140 mg), se observó la mayor sensibilidad y la menor especificidad para el valor de 130 mg/dl.

Los resultados del presente ensayo, que son totalmente específicos para la población mexicano-estadounidense, revelaron que aun con los valores más elevados de la prueba de tolerancia a la glucosa (más de 180 mg/dl), el valor predictivo para la DMG fue de aproximadamente el 50%. Además, el resultado de 130 mg/dl presenta la mayor sensibilidad para la evaluación de la DMG entre las mujeres mexicano-estadounidenses.

Globalmente se encontró que el índice de DMG en la presente población (6.8%) fue mayor que el índice prevalente informado en los EE.UU. (2% a 5%). Si se toma en consideración el grupo con hiperglucemia leve, el índice total de valores de la PTOG en las pacientes analizadas aumenta hasta el 12%. El hallazgo de un índice aumentado de intolerancia a los carbohidratos durante la gestación puede ser explicado si se considera que la prevalencia de DMG está directamente relacionada con la prevalencia de pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente en una población o grupo étnico dado, lo que puede apreciarse entre las mujeres mexicano-estadounidenses.

El hallazgo de resultados positivos de la prueba de tolerancia a la glucosa en el 37% de las pacientes fue mayor que el previamente informado. En general, la prueba es positiva en

14% a 18% de las mujeres cuando se emplea un valor de corte de 140 mg/dl, y en 20% a 25% con un valor de corte de 130 mg/dl, con índices de sensibilidad respectivos de aproximadamente 80% y 90% para el diagnóstico de DMG. La sensibilidad y la especificidad encontradas en el presente ensayo en esos dos valores son prácticamente la misma (160 y 163, respectivamente); por lo tanto, como procedimiento de evaluación, no existen diferencias entre esos valores de umbral. Sin embargo, la alta prevalencia de DMG en las mujeres mexicano-estadounidenses llevó a los autores a seleccionar un valor más bajo para la evaluación. Este hallazgo puede explicarse por el relativamente elevado índice de obesidad entre la población mexicano-estadounidense. La obesidad es uno de los principales componentes que contribuyen al incremento de la resistencia a la insulina durante el embarazo, lo que produce tolerancia a la glucosa anormal.

En la categoría de valores de la prueba de tolerancia a la glucosa entre 130 y 140 mg/dl, 56 (7.3%) de 758 pacientes fueron además diagnosticadas con DMG, lo que constituye hasta el 12% del total de las mujeres con DMG. Por lo tanto, no emplear el menor umbral de 130 mg/dl llevará a fracasar en el diagnóstico de DMG en una sustancial cantidad de pacientes.

Estudios previos sugirieron que con una prueba de tolerancia a la glucosa por encima de 180 mg/dl existe más del 95% de probabilidades de padecer DMG. En esas circunstancias, la PTOG no se aconseja, y el diagnóstico de DMG puede hacerse sobre la base de los resultados de la prueba de tolerancia. En esos estudios, los tamaños de las muestras fueron relativamente pequeños, lo que dificulta establecer el papel del diagnóstico de la DMG para cada categoría de gravedad de la prueba de tolerancia a la glucosa.

Fueron estudiadas 6 857 mujeres, la mayoría de las cuales eran mexicano-estadounidenses. El gran tamaño de la muestra permitió a los autores subdividir la población de estudio en varios grupos, basado en los resultados aumentados de los niveles de la prueba de tolerancia a la glucosa y, por lo tanto, estimar el valor predictivo para el diagnóstico de la DMG en cada grupo. Si bien se identificó gradual incremento del riesgo para DMG con los mayores umbrales de la prueba de tolerancia a la glucosa, aun en la categoría de los resultados más elevados (más de 180 mg/dl), el valor predictivo para la DMG fue de aproximadamente el 50%. Los autores concluyen que los datos de la prueba de tolerancia a la glucosa deben ser empleados sólo con propósitos de evaluación global, y el diagnóstico definitivo debe realizarse sólo luego de haber completado la PTOG. Al adoptar este abordaje se evitará tanto el sobrediagnóstico (tratamiento innecesario y categorización de DMG como el subdiagnóstico (fracaso de tratamiento de DMG no identificada) y se logrará una evaluación más segura de la población con alto riesgo de DMG.

## 9 - Índices de Cesárea y de Parto Vaginal Instrumental en Mujeres Nulíparas luego de Infusión Peridural en Baja Concentración o de Analgésicos Opioides: Revisión Sistemática

Liu EH y Sia AT

Department of Anaesthesia, National University Hospital, Singapur

[Rates of Caesarean Section and Instrumental Vaginal Delivery in Nulliparous Women after Low Concentration Epidural Infusions of Opioid Analgesia: Systematic Review]

BMJ 328(7453):1410-1412, Jun 2004

---

*No es probable que la analgesia peridural que emplea infusiones de bupivacaína en bajas concentraciones incremente el riesgo de cesárea, si bien puede aumentar el riesgo de parto instrumental por vía vaginal y prolongar el segundo período del trabajo de parto, aunque con mayor alivio del dolor.*

---

Si bien la anestesia regional se asocia con reducción de la mortalidad materna relacionada con la anestesia, existe controversia permanente acerca de si la analgesia peridural impide el progreso del trabajo de parto por causar distocia y aumenta los índices de partos quirúrgicos. Revisiones previas habían incluido regímenes dispares de analgesia peridural y mujeres con diferentes números de partos. Los autores se centraron en las infusiones peridurales que contenían bajas concentraciones de anestésicos locales, como las que están asociadas con menor riesgo de parto quirúrgico. Para impedir el efecto de confusión producido por el número de partos se seleccionaron mujeres nulíparas, que presentan el mayor riesgo de distocia, y se consideraron todos los partos operatorios (cesárea, fórceps, aspiración con *vacuum*).

Se efectuó una búsqueda en Medline, Embase y Cochrane de los estudios controlados registrados, de todos los informes clínicos relevantes publicados antes de junio de 2003, por medio de los términos analgesia peridural, trabajo de parto, fórceps, parto con aspiración por *vacuum*, cesárea y parto instrumental. Se investigaron además las bibliografías de estudios relevantes para otros informes.

Fueron identificados estudios controlados aleatorizados potencialmente relevantes, que analizaban específicamente si la analgesia peridural afecta el riesgo de parto instrumental. Luego se seleccionaron los trabajos en los cuales se comparaban las infusiones peridurales con bajas concentraciones de anestésicos locales, con opioides parenterales y con los ensayos en que las infusiones peridurales se continuaban durante el segundo período del trabajo de parto.

Los autores evaluaron y calificaron individualmente cada artículo. Los ensayos incluidos en el metaanálisis empleaban bajas concentraciones de bupivacaína ( $\geq 0.125\%$ ) en infusión peridural continua, durante los dos primeros períodos del trabajo de parto en mujeres nulíparas. Todos los estudios presentaban los resultados de las cesáreas y de los partos vaginales instrumentales.

Los resultados de los ensayos se combinaron en un metaanálisis que empleó los *odds ratios* y los intervalos de confianza del 95% para los resultados categóricos y las diferencias medias ponderadas para los resultados continuos. Para todos los análisis se utilizaron modelos con efectos aleatorizados, determinándose la heterogeneidad. Los análisis de la sensibilidad se llevaron a cabo si se observaba heterogeneidad en las medidas de resultados.

La búsqueda identificó 17 estudios controlados aleatorizados potencialmente relevantes. Luego de las exclusiones, se incluyeron en el metaanálisis 7 ensayos. Los grupos de tratamiento fueron similares al inicio de los estudios y parecieron haber sido tratados de la misma forma. Se efectuaron los análisis de intención de tratar, los ensayos no registraban pérdidas en el seguimiento. En ninguno de los estudios los pacientes o los investigadores actuaron a ciego. Esos 7 estudios emplearon infusión de bupivacaína en baja concentración (0.125% o 0.0625%), pero variaban en relación con los opioides. Incluían solamente mujeres con embarazos a término no complicados con presentación cefálica. Uno de los ensayos incluyó pacientes con trabajo de parto espontáneo o inducido, con datos separados para aquellas con trabajo de parto espontáneo.

Se analizaron los datos de 2 962 mujeres nulíparas. Los índices de cesáreas no difirieron entre las mujeres que recibieron analgesia peridural y las que recibieron opioides parenterales. Uno de los ensayos mostró gran aumento del riesgo de cesárea con la analgesia peridural. Los análisis separados de los índices de cesáreas para la distocia y el distrés fetal, así como las evaluaciones que incluyeron sólo mujeres con trabajo de parto espontáneo, mostraron diferencias no significativas.

Los índices de partos vaginales instrumentales fueron mayores con la analgesia peridural, aunque dos estudios incluyeron partos con fórceps electivo y con propósitos de entrenamiento, otros dos incluyeron mujeres que tenían trabajo de parto inducido. Cuando se excluyeron esos estudios el riesgo fue mayor pero no significativo. El parto operatorio total fue más probable con analgesia peridural. Este riesgo se redujo levemente cuando se excluyeron los dos estudios con parto con fórceps electivo y de entrenamiento. La analgesia peridural se asoció con segundo estadio del trabajo de parto más prolongado.

Pocos neonatos en los grupos con peridural tuvieron puntajes de Apgar de menos de 7 a los 5 minutos y pH de la arteria umbilical < 7.2; esas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Si bien solamente dos ensayos proporcionaron datos sobre el requerimiento de naloxona por los neonatos, éste fue menor en aquellos cuyas madres recibieron analgesia peridural.

Las mujeres nulíparas que reciben analgesia peridural durante el trabajo de parto no parecen tener con riesgo incrementado de parto por cesárea, si bien los amplios intervalos de confianza producen cierta inexactitud. La analgesia peridural puede estar asociada con mayor riesgo de parto instrumental vaginal. Aunque la analgesia peridural se relacionó con mayor duración del segundo período del trabajo de parto, los neonatos no parecen ser afectados. No se encontró alteración del puntaje de Apgar o del estado ácido-base umbilical en los recién nacidos cuyas madres habían recibido analgesia peridural, a pesar del riesgo aumentado de parto vaginal instrumental. Fue también menos probable que esos neonatos requirieran naloxona que los neonatos cuyas madres recibieron analgesia opioide.

Una de las limitaciones de estos estudios es la disparidad en la calidad del alivio del dolor entre la analgesia peridural y los opioides parenterales. Se pueden haber presentado desviaciones debido al menor umbral para efectuar el parto vaginal instrumental en presencia de analgesia peridural. Las diferencias en los protocolos para el manejo del trabajo de parto han contribuido a los diferentes índices de parto instrumental vaginal.

Otra limitación fue el gran número de mujeres que cambiaron de los opioides parenterales a la analgesia peridural. El enfoque mediante la intención de tratar podría brindar una estimación de los efectos de la analgesia peridural más conservadora, pero fue necesario prevenir la aparición de sesgos de selección. La comparación de ofrecer analgesia peridural con la de ofrecer opioides parenterales refleja lo que sucede realmente en la práctica médica, comentan los autores. Debido a que las definiciones de los períodos del trabajo de parto varían entre los ensayos no fue posible determinar si la analgesia peridural prolongaba el primer estadio, por lo que la duración real sólo pudo ser estimada.

El análisis se limitó a los estudios que utilizaban infusiones de

bupivacaína con concentraciones de 0.125% o menores para reflejar la modalidad de práctica actual. En un estudio controlado aleatorizado, las bajas concentraciones demostraron reducir los índices de parto vaginal instrumental.

La analgesia peridural puede aumentar el riesgo de parto instrumental por varios mecanismos. La reducción de los niveles de ocitocina puede producir debilitamiento de la actividad uterina. Esto puede ser debido en parte a las infusiones de líquidos intravenosos administrados antes de la analgesia peridural, lo que reduce la secreción de ocitocina. El empleo incrementado de ocitocina luego del comienzo de la analgesia peridural puede indicar tentativa de acelerar el trabajo de parto. Los esfuerzos maternos durante la expulsión pueden también estar alterados, provocando una posición fetal inadecuada durante el descenso. Anteriormente, la asociación de morbilidad neonatal y mortalidad con la prolongación del trabajo de parto (segundo período mayor a 2 horas), justificaba el parto expeditivo, lo que llevaba a aumentar los índices de parto instrumental.

El retraso de los pujos hasta que la cabeza del feto esté visible o hasta 1 hora después de alcanzada la dilatación cervical completa, concluyen los autores, puede reducir la incidencia de parto instrumental y la morbilidad concomitante. Si bien las mujeres que reciben analgesia peridural presentan un segundo período de trabajo de parto más prolongado, agregan, esto no se asoció con peores evoluciones neonatales en el presente análisis.

## 10 - Estrategia para Estimar el Peso Fetal Mediante el Empleo de Ecografía Bidimensional

Isobe T

Department of Obstetrics and Gynecology, Kinann Hospital, Mie, Japón

[Approach for Estimating Fetal Body Weight Using Two-Dimensional Ultrasound]

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 15(4):225-231, Abr 2004

---

*La fórmula que sólo utiliza parámetros del muslo es apropiada para estimar el peso fetal.*

---

Los obstetras generalmente tienen la necesidad de estimar el peso fetal en la práctica cotidiana. En la actualidad se considera que el cálculo de este parámetro mediante la ecografía es útil para juzgar el crecimiento fetal antes del parto. El conocimiento del peso fetal permitirá valorar las posibilidades de supervivencia y determinar si hay que prolongar la gestación con tratamiento conservador o no. Aunque existen varias fórmulas para calcular el peso fetal, un grupo de investigadores llegó a la conclusión que la fórmula de Aoki es la más precisa.

La mayoría de las fórmulas incluyen las mediciones de cabeza, abdomen y fémur, tanto solas como combinadas. Sin embargo, en oportunidades no se cuenta con la medida del diámetro biparietal. En el presente estudio, el autor intentó desarrollar una fórmula que incluyera sólo las mediciones del muslo con la información obtenida de la ecografía bidimensional convencional

e investigó la validez de la fórmula.

Entre 2001 y 2002, 83 mujeres que dieron a luz en la institución del autor integraron el grupo de hallazgo de la fórmula (GF) e ingresaron al estudio dentro de las 48 horas posteriores a la evaluación ecográfica. En el grupo de evaluación de la fórmula (GE), las variables necesarias fueron medidas en 58 gestantes en las 48 horas previas al parto. Los parámetros evaluados comprendieron la longitud del fémur (LF) y el área transversal del muslo (ATM). La última se define como el área transversal de los músculos y hueso del muslo donde el área es más grande. Para determinar el ATM primero se midió la LF de acuerdo con el método de O'Brien y colaboradores.

Para evaluar la reproducibilidad del ATM, la LF y el ATM fueron medidos 15 veces en el mismo sujeto por el mismo operador, estimándose las diferencias en las desviaciones estándar entre LF y ATM. El valor del ATM fue medido 2 veces con intervalos de 7 horas en 15 pacientes.

El autor probó la fórmula más conveniente mediante regresión lineal y polinomial utilizando LF x ATM y LF x raíz cuadrada de ATM como variables independientes del primer al cuarto orden. Por último, para confirmar la validez de la nueva fórmula para la predicción del peso fetal se llevó a cabo un control externo. La fórmula de Aoki fue utilizada como control. En el GE se evaluaron las diferencias entre los pesos estimados mediante la nueva fórmula y la de Aoki y el peso real. Las diferencias entre error (peso fetal estimado – peso de nacimiento), porcentaje de error (error/peso de nacimiento x 100), error absoluto (error) y porcentaje de error absoluto (error absoluto/peso de nacimiento x 100) fueron comparadas entre la nueva fórmula y la de Aoki. El porcentaje de casos en los que el peso estimado se encontró dentro del 10% del peso real fue calculado sobre la base de las dos fórmulas. El autor también comparó los coeficientes de correlación en los diagramas de dispersión del peso real frente al peso pronosticado para ambas fórmulas en el GE.

En las distintas mediaciones de la LF y del ATM en los mismos sujetos, las desviaciones estándar de los dos parámetros fueron discretas, mientras que el coeficiente de correlación de ambos fue significativamente elevado. Por otra parte, la comparación de los diagramas de dispersión reveló que la regresión lineal con un valor de LF x la raíz cuadrada de la ATM ofreció resultados más satisfactorios, con menor grado de dispersión (desviación estándar 248.62) y un coeficiente de correlación mayor (0.852), en comparación con la regresión lineal con un valor de LF x ATM. La nueva fórmula para el cálculo del peso fetal es igual a  $13 \times (\text{LF} \times \text{raíz cuadrada de ATM}) + 39$  (g), con un error de estimación de  $\pm 250$  g. Por otra parte, el peso estimado derivado de la fórmula de Aoki y la nueva fórmula no mostró diferencias significativas con el peso real. Tampoco se comprobó diferencia importante entre los pesos obtenidos mediante las dos fórmulas. La nueva fórmula fue tan precisa como la de Aoki con un error medio de -8.10, porcentaje de error medio de -0.881, error absoluto medio igual a 163.69 y un porcentaje de error absoluto medio que ascendió a 5.875.

Por otra parte, el porcentaje de casos en el que el peso estimado se encontró dentro del 10% del peso real alcanzó el 81.03% con la nueva fórmula y el 86.21% con la de Aoki. Aunque la nueva fórmula presentó mayor error estándar y menores coeficientes de correlación en comparación con la de Aoki, el autor considera que los resultados son satisfactorios.

Los presentes hallazgos indican que la nueva fórmula puede ser de utilidad en la práctica obstétrica cotidiana, especialmente en los casos en los que no se cuenta con la medición de la cabeza. Esta nueva ecuación es simple e incluye sólo dos parámetros del muslo que pueden obtenerse con la ecografía bidimensional. Sobre la base de la información del GF, el rango de aplicación de la LF y del ATM es de 55.6 a 76.3 mm y 5.0 a 14.6 cm<sup>2</sup>, respectivamente. Las presentaciones de nalga, las gestaciones múltiples y el oligohidramnios deben ser excluidos. El autor espera que en el futuro un estudio a gran escala confirme la validez y conveniencia de esta nueva fórmula.

## 11 - Micromatrices de ADN Detectan la Expresión de Genes Relacionados con la Apoptosis en Placentas Preeclámpticas

Pang ZJ y Xing FQ

Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, The First Military Medical University, Guangzhou, China

[DNA Microarrays Detect the Expression of Apoptosis-Related Genes in Preeclamptic Placentas]

Journal of Perinatal Medicine 32(1):25-30, 2004

---

*Los cambios en la expresión de los genes relacionados con la apoptosis a nivel placentario podrían estar involucrados en la patogénesis de la preeclampsia.*

---

La preeclampsia es una complicación del embarazo seria que quintuplica la morbilidad perinatal. En las gestaciones normales, una subpoblación de células progenitoras de citotrofoblastos ejecuta un programa de diferenciación inusual que lleva a la invasión del útero y de su vasculatura. Este proceso une el embrión a la pared uterina e inicia el flujo de sangre materna a la placenta. El citotrofoblasto es el principal tipo celular del tejido de las vellosidades placentarias. La preeclampsia está asociada con la diferenciación anómala de los citotrofoblastos, invasión superficial y reducción del flujo sanguíneo a la placenta. Un grupo de trabajo probó que la preeclampsia está asociada con la apoptosis de los citotrofoblastos que invaden el útero. La magnitud de la muerte celular programada en esta población sería responsable de la invasión trofoblástica superficial y del inicio repentino de síntomas en algunas pacientes.

Avances tecnológicos recientes en la producción de micromatrices (*microarrays*) del ADN hicieron posible determinar la expresión de decenas de miles de genes simultáneamente. Los cambios en la expresión genética asociados con enfermedades han sido evaluados mediante métodos de micromatrices para entidades como neoplasias, artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal y trastornos metabólicos. Para profundizar en los mecanismos de la apoptosis de las células placentarias en la preeclampsia, los autores utilizaron micromatrices de ADN para detectar la expresión de los genes asociados con la apoptosis en placentas preeclámpticas.

Los autores trabajaron con dos micromatrices comercialmente disponibles. Uno de ellos contiene 221 fragmentos de ADN de genes humanos asociados con las citocinas, mientras que el otro cuenta con 243 fragmentos de ADN humano cuyos niveles de expresión pueden modificarse mediante la inducción de la interferencia endocrina. De los genes utilizados, aproximadamente 14% están relacionados con la apoptosis.

Las placentas provinieron de 5 mujeres con embarazos normales y de 7 pacientes con preeclampsia. Las últimas fueron identificadas después de la semana 20 de gestación ante la detección de valores de presión arterial mayores de 140/90 mm Hg, proteinuria y edema. Los autores compararon los perfiles de expresión genética de las placentas con las micromatrices de ADN.

Los resultados indicaron que de los 368 genes detectados el 35% presentó una diferencia de expresión dos veces mayor entre las placentas preeclámpticas y las normales. Muchos genes asociados con el ciclo celular o con la apoptosis se expresaron de forma diferente en las placentas patológicas. La mayoría de estos genes estuvieron positivamente regulados en la preeclampsia, como los genes inhibidores de la apoptosis codificadores de caspasas, protooncogenes, genes de células proliferantes y genes asociados con el metabolismo del ácido nucleico. La expresión de

otros genes no experimentó cambios importantes.

Debido a que la activación del sistema inmunológico puede inducir apoptosis celular, los autores analizaron la expresión de los genes asociados con la activación inmunológica en las placentas para descubrir el mecanismo de apoptosis en las estructuras preeclámpticas. Los resultados revelaron que muchos genes relacionados con la activación del sistema inmunológico, como el de la molécula de adherencia de leucocitos activados, receptores de quimiocinas, componente del complemento y péptido activador de células inmunológicas, estaban regulados positivamente en las placentas patológicas. En contraste, la expresión de genes que codifican el complejo mayor de histocompatibilidad no presentó diferencias entre los dos tipos de tejido placentario. Para determinar si los niveles elevados de citocinas estaban asociados con apoptosis celular en las placentas patológicas, los autores analizaron la expresión de varios genes de receptores de citocinas y de cinasas. Esto reveló que la mayoría de estos genes fueron inducidos en las placentas patológicas, mientras que otros permanecieron iguales o bien estuvieron negativamente regulados. Para probar la confiabilidad de los experimentos los autores también utilizaron el método de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa para detectar la expresión de ciertos genes. Los hallazgos coincidieron con los resultados detectados con las micromatrices.

Los presentes hallazgos demuestran la mayor expresión de los genes asociados con la regulación del ciclo celular y con la activación del sistema inmunológico en las placentas preeclámpticas. Los autores sugieren que la activación del sistema inmunológico y la regulación de la actividad de la vía de señalización de las citocinas podrían estar asociadas con la importante apoptosis celular que experimentan las placentas preeclámpticas, que a su vez se asocia con la invasión trofoblástica superficial y la presentación de síntomas clínicos.

## 12 - Polimorfismos de los Genes que Codifican P450 c17 (17-hidroxilasa/17,20 Liasa) y P450 c19 (Aromatasa). Asociación con las Concentraciones Plasmáticas de Esteroides Sexuales y Densidad Mineral Osea en Mujeres Posmenopáusicas

Somner J, McLellan S, Cheung J y colaboradores

Department of Chemical Pathology, St. Thomas' Hospital; Osteoporosis Screening Unit, Guy's Hospital, Londres; Bone Research Group, Department of Medicine and Therapeutics, University of Aberdeen Medical School, Aberdeen, Reino Unido

[Polymorphisms in the P450 c17 (17-Hydroxylase/17, 20-Lyase) and P450 c19 (Aromatase) Genes: Association with Serum Sex Steroid Concentrations and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
89(1):344-351, Ene 2004

---

*Ciertos polimorfismos de los genes CYP17 y CYP19 afectan la síntesis de esteroides sexuales e inciden en la prevalencia de osteoporosis.*

---

La osteoporosis y las fracturas asociadas constituyen un problema sanitario importante. Diversos estudios revelaron que la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es un factor

pronóstico importante de riesgo de fracturas y es responsable de hasta el 80% de variación en la fortaleza del hueso. Los factores genéticos desempeñan un papel importante en la regulación de la DMO. La osteoporosis es un trastorno poligénico producto de la interacción de alelos polimórficos comunes y los factores ambientales. Se han identificado varios *loci* genéticos y genes candidatos que están involucrados en la patogénesis de la osteoporosis.

Los andrógenos y estrógenos son importantes para el desarrollo y mantenimiento de la masa ósea. Los niveles tisulares o circulantes de esteroides sexuales constituyen una función de sus tasas de producción y eliminación. En las mujeres posmenopáusicas, la conversión suprarrenal o periférica de los precursores de los esteroides es responsable de casi la totalidad de las concentraciones de estrógenos y testosterona circulantes. Además, la corteza suprarrenal segrega deshidroepiandrosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y androstenediona. Aunque estos andrógenos tienen efectos relativamente discretos en el esqueleto, sí constituyen una fuente importante de sustrato para la síntesis de esteroides sexuales más potentes. Por lo tanto, los genes involucrados en la síntesis de andrógenos y estrógenos son posibles candidatos asociados con la osteoporosis.

El citocromo P450c17 $\alpha$  (CYP17) codifica una enzima con actividades 17 $\alpha$ -hidroxilasa y 17,20 liasa, paso limitante en la biosíntesis de andrógenos. La primera es responsable de la hidroxilación de pregnolona y progesterona, que son convertidas en precursores esteroides C<sub>19</sub> de testosterona y estrógeno mediante la actividad de la 17,20-liasa. Las mutaciones en el gen *CYP17* se asocian con disminución del crecimiento y con osteoporosis. Recientemente se demostró que una variante polimórfica común en el gen *CYP17* (sustitución T FLECHA DERECHA C en -34 bp a partir del sitio de iniciación de la traslación) está asociada con el tamaño femoral y con las concentraciones de testosterona biodisponible en los hombres. Hasta la fecha ningún estudio evaluó los posibles efectos de este polimorfismo en la DMO y en las concentraciones de los esteroides sexuales y andrógenos suprarrenales en la mujer posmenopáusica. La aromatasa, una enzima de la misma vía biosintética, desempeña un papel clave en la conversión de andrógenos a estrógenos. Es el producto del gen *CYP19*, miembro de la superfamilia de genes P450. Las mutaciones inactivantes en *CYP19* están asociadas con mayor tasa de recambio y disminución de la DMO. Sin embargo, variaciones más sutiles en la actividad de esta enzima, como resultado de variantes polimórficas, pueden afectar la tasa de síntesis de estrógenos y contribuir a la osteoporosis. Se describió un polimorfismo silente (G  $\rightarrow$  A en Val<sup>80</sup>) en el exón 3, aunque todavía no investigó la posible asociación entre esta variable polimórfica y las concentraciones de estradiol sérico.

En la presente experiencia los autores evaluaron si los polimorfismos descritos están asociados con las concentraciones circulantes de los esteroides sexuales y la DMO en un grupo de mujeres posmenopáusicas.

La muestra incluyó 136 mujeres posmenopáusicas de entre 46 y 80 años y 116 pacientes con osteoporosis. La información clínica evaluada comprendió edad de menarca y menopausia, años transcurridos desde la menopausia, antecedentes de fracturas, ingesta de lácteos, consumo de tabaco y alcohol, grado de actividad física y antecedentes familiares de osteoporosis. Los autores determinaron la DMO en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera mediante absorciometría de rayos X de energía dual. Se utilizaron los valores iniciales de la DMO en los sujetos con osteoporosis, antes de la institución de la terapia antirresortiva.

El ADN genómico fue extraído de los leucocitos de sangre periférica. Un fragmento del ADN genómico que contiene la sustitución T a C en -34 bp en el gen *CYP17* fue amplificado mediante reacción en cadena de la polimerasa. Para la determinación del polimorfismo G  $\rightarrow$  A en la posición Val<sup>80</sup> en *CYP19*, los investigadores generaron un producto 188 bp. Por otra parte, los parámetros de laboratorio evaluados

comprendieron testosterona, DHEAS, androstenediona y estradiol. Los autores compararon las frecuencias de alelos esperadas y reales, identificaron las asociaciones entre fenotipos y genotipos, compararon la incidencia de fracturas entre fenotipos e investigaron la contribución independiente de los polimorfismos en la variación de la DMO y en las concentraciones de esteroides sexuales.

El análisis no reveló diferencias en la frecuencia de fenotipos entre casos y controles para *CYP19*. Sin embargo, el genotipo *CYP17* CC estuvo sobrerrepresentado en los casos respecto de los controles, aunque los resultados no alcanzaron importancia estadística. También se encontraron valores bajos de DMO en el cuello femoral de las mujeres con osteoporosis y controles con el genotipo CC. Al combinar ambos grupos, los autores observaron una diferencia importante en la DMO del cuello femoral y de la cadera entre los sujetos con los diferentes genotipos *CYP17*. Los individuos con el genotipo CC presentaron menores valores de DMO en la cadera en comparación con quienes exhibieron los genotipos TT y TC. En los sujetos con el genotipo CC fue mayor la prevalencia de fracturas. Los autores comprobaron que el polimorfismo *CYP17* fue un factor independiente importante de la DMO en el cuello femoral en los casos, con una asociación más débil en los controles.

No se observó ninguna asociación con *CYP19* en toda la población de estudio, sin diferencias importantes en la DMO entre los genotipos *CYP19*. En otro orden, el análisis no arrojó diferencias importantes en las concentraciones séricas de estradiol entre casos y controles, mientras que la diferencia fue importante en los valores de androstenediona, DHEAS y testosterona libre, que fueron superiores en los controles. Tampoco se comprobaron diferencias significativas en los niveles de esteroides sexuales y la relación entre testosterona y estradiol entre los genotipos *CYP17*. El genotipo *CYP17* no ejerció un efecto importante en las concentraciones del estradiol sérico. En contraste, los autores observaron una diferencia significativa en las concentraciones séricas de estradiol sólo entre los genotipos *CYP19*. Los sujetos con genotipo GG presentaron concentraciones de estradiol significativamente inferiores. El análisis estadístico reveló que la altura, el peso y el genotipo *CYP19* fueron los únicos factores pronósticos importantes de los niveles de estradiol. Por último, los autores comprobaron una sobrerrepresentación significativa de osteoporosis y fracturas en el subgrupo de mayor edad, en las mujeres con los genotipos GA y GG.

La información expuesta sugiere que el polimorfismo T → C del gen *CYP17* está significativamente asociado con la DMO del cuello femoral en mujeres posmenopáusicas. Por otra parte, el polimorfismo *CYP19* G → A está notablemente relacionado con las concentraciones de estradiol y sus efectos en la prevalencia de osteoporosis y en la tasa de fracturas en las mujeres de mayor edad podrían atribuirse a su influencia en la síntesis de estradiol. Por lo tanto, el genotipo *CYP19* puede ser un marcador útil en las mujeres posmenopáusicas y en los trastornos en donde los estrógenos están involucrados. Los autores consideran que los *CYP17* y *CYP19* son genes candidatos involucrados en el mantenimiento de la masa ósea y pueden contribuir en la compleja patogénesis de la osteoporosis.

### 13 - Desarrollo del Embrión luego del Trasplante Heterotópico de Tejido Ovárico Criopreservado

Oktay K, Buyuk E, Veeck L y colaboradores

Center for Reproductive Medicine and Infertility, Joan and Sanford I Weill College of Cornell University, Nueva York, EE.UU.

[Embryo Development after Heterotopic Transplantation of Cryopreserved Ovarian Tissue]

The Lancet 363:837-840, Mar 2004

---

*La fertilidad y la función endocrina ovárica pueden preservarse mediante el almacenamiento a largo plazo de tejido ovárico.*

---

La quimioterapia, la radioterapia y la cirugía radical pueden provocar insuficiencia ovárica e infertilidad en cientos de miles de mujeres en edad fértil, sólo en los Estados Unidos.

Las mujeres en edad fértil y sus parejas pueden someterse a un ciclo de fertilización *in vitro* (FIV) para criopreservar sus embriones antes de la quimioterapia. Sin embargo, la mayoría de las pacientes con cáncer no tienen tiempo suficiente para completar la estimulación ovárica necesaria para la FIV. Esta opción, además, no es aceptable para mujeres solteras que no quieren usar espermatozoides de donantes y para niñas. La criopreservación de ovocitos puede considerarse para las mujeres solteras adultas que entienden que las tasas de embarazo son bajas con esta técnica experimental, pero este abordaje, al igual que el congelamiento de los embriones, también requiere varias semanas de estimulación ovárica.

Los autores señalan que se ha desarrollado una técnica experimental de criopreservación y autotrasplante ovárico. Luego del éxito observado por otros investigadores en modelos animales, los autores informan sobre la función ovárica luego del trasplante ortotópico de tejido congelado e injerto heterotópico de tejido cortical ovárico humano fresco. En todas las pacientes se restauró la función ovárica, al menos temporariamente. En una paciente con tejido ovárico fresco trasplantado en forma subcutánea en el antebrazo, se extrajo un ovocito intacto por vía percutánea pero no fertilizó. En este trabajo, el objetivo de los autores fue restaurar la fertilidad a través del trasplante subcutáneo de tejido ovárico almacenado y congelado.

La paciente estudiada fue diagnosticada con cáncer de mama en estadio IIB a los 30 años. Antes de que recibiera quimioterapia gonadotóxica en altas dosis, que incluyó ciclofosfamida, se le removió un ovario por vía laparoscópica. Las piezas corticales, que contenían algo de estroma, fueron criopreservadas con un protocolo de enfriamiento lento. Luego de completar su quimioterapia y trasplante de médula ósea, la paciente dejó de menstruar, y se confirmó menopausia por el nivel elevado de hormona foliculoestimulante (FSH), de 117 UI/L.

Los tejidos de la paciente fueron transportados al laboratorio de los autores seis años luego de la criopreservación ovárica. Se descongeló una pieza para descartar compromiso neoplásico del ovario y para establecer la densidad de folículos primordiales. Sobre la base de la densidad folicular y el número de piezas disponibles se estimó que la paciente tenía alrededor de 11 000 folículos, los cuales podrían durar hasta un año. Bajo anestesia local se implantaron 15 piezas ováricas corticales (con tamaños comprendidos entre 5x5x1 mm y 15x5x2 mm) bajo la piel de su abdomen inferior. Antes de cada ciclo de estimulación ovárica se logró la supresión ovárica a través de la administración de un antagonista o agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas. La estimulación ovárica se efectuó con una



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

mezcla de FSH y gonadotropinas recuperadas de mujeres menopáusicas. Se estimuló la madurez del ovocito con 250 µg de gonadotropina coriónica humana recombinante, y se llevó a cabo el retiro o recuperación del ovocito 36 a 40 horas después y se administraron suplementos de progesterona en cada ciclo, aunque no se pudo evaluar la luteinización espontánea de forma completa. En todos los ovocitos, excepto en uno, se empleó la técnica de inyección intracitoplasmática de esperma. Los investigadores hicieron madurar el ovocito y lo fertilizaron, y cultivaron el embrión en fase I de un medio de cultivo complejo, secuencial y no comercial hasta alrededor de 48 horas luego de la inyección. Se efectuó diagnóstico genético preimplante mediante una técnica de hibridación *in situ*.

Ochenta y cinco días después del trasplante ovárico, la paciente notó un bulto del tamaño de un guisante en el sitio de trasplante. La reanudación de la función endocrina ovárica se confirmó por la elevación de las concentraciones de estradiol (477 pmol/l), por un descenso en la FSH luego de 11 días, y mediante la demostración ecográfica del desarrollo de un folículo ovárico. Estos folículos se podían palpar debajo de la piel. La evaluación ecográfica simultánea del ovario menopáusico no mostró desarrollo folicular en ninguno de los ciclos.

Se efectuaron ocho recuperaciones consecutivas durante los siguientes ocho meses, todas por vía percutánea, y seis luego de estimulación ovárica. De los 20 ovocitos obtenidos del tejido transplantado, 8 fueron adecuados para FIV con el esperma de su marido. Tres estaban maduros al momento de la recuperación y los restantes tuvieron que ser madurados *in vitro*; dos de éstos se fertilizaron a través de la inyección intracitoplasmática de esperma. Un embrión mostró morfología anormal y se detuvo su crecimiento cuando alcanzó el estadio de tres células. El análisis de hibridación *in situ* se efectuó en dos de las células e informó un embrión XX con aneuploidia para varios cromosomas. Un segundo ovocito que maduró *in vitro* en 24 horas mostró signos de fertilización normal (dos pronúcleos) 18 horas después de la inyección intracitoplasmática de esperma, el cual progresó al estadio de embrión de cuatro células, 24 horas más tarde. Fue entonces cuando este embrión se transfirió al útero de la paciente.

El desarrollo de un embrión de cuatro células morfológicamente normal indica que los folículos ováricos con ovocitos funcionales y viables se pueden desarrollar en tejidos ováricos descongelados y transplantados en una localización heterotópica. Los resultados, según los autores, sugieren que aun cuando la producción de estrógenos fuese aparentemente característica, la calidad del ovocito podría estar comprometida en esta ubicación heterotópica. La alteración en la calidad podría ser atribuible al proceso de congelación, descongelación y a la isquemia inicial luego del trasplante. La calidad del ovocito podría estar alterada también por las diferencias en la temperatura y el flujo sanguíneo en la localización subcutánea en comparación con la ortotópica (pelviana). Si este cambio fuera el caso, cuanto más se permite a los folículos desarrollarse antes de la recuperación o rescate, mayor posibilidad de compromiso. Esta hipótesis está sustentada por el hecho de que solamente el embrión viable fue generado a partir de un ovocito en estadio de vesícula germinal proveniente de un folículo antral pequeño. En comparación, se obtuvo un embrión anormal de un ovocito de un folículo más grande en el estadio de metafase I, y los ovocitos maduros fracasaron en fertilizarse. Debido a esta diferencia, la aspiración de ovocitos inmaduros a partir de folículos más pequeños seguida de la maduración *in vitro* podría ser el abordaje de preferencia para preservar la capacidad de fertilización.

Se halló además que los folículos ováricos no crecen hasta los mismos tamaños en localizaciones heterotópicas en comparación con el emplazamiento pelviano, lo que concuerda con hallazgos de experimentos previos. La fertilidad y la función endocrina ovárica, según los autores, pueden preservarse mediante un almacenamiento a largo plazo de tejido ovárico. Debido a que la probabilidad de embarazo con un embrión que se origina a partir de un ovocito madurado *in vitro* es del 6% al 12%, podrían requerirse intentos múltiples o transferencias simultáneas para conseguir un embarazo.

## 14 - Cesárea Electiva dentro del Período de Trabajo de Parto: una Entidad no Reconocida Previamente

Kalish RB, McCullough L, Gupta M y colaboradores

Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Medical College of Cornell University, Nueva York; Center for Medical Ethics and Health Policy, Baylor College of Medicine, Houston, EE. UU.

[*Intrapartum Elective Cesarean Delivery: A Previously Unrecognized Clinical Entity*]

**Obstetrics & Gynecology** 103(6):1137-1141, Jun 2004

---

*Algunas características de los obstetras –como la edad y la subespecialidad– son determinantes principales acerca del ofrecimiento de practicarles cesárea a las mujeres en trabajo de parto.*

---

En la actualidad, la controversia con respecto a la realización de cesárea electiva es tema de debate. A pesar de que algunos facultativos se hallan a favor, este procedimiento en un embarazo sin complicaciones ha sido considerado como inaceptable durante mucho tiempo. Más aun, la *International Federation of Gynecologists and Obstetricians* sostiene que la cesárea electiva no está justificada desde el punto de vista ético. Recientemente esta visión ha sido puesta en duda y se ha apoyado la elección de la paciente en cuanto al modo de parto.

Aunque gran parte del debate se centra sobre la elección de la paciente antes del comienzo del trabajo de parto, es sorprendente que las preferencias de las pacientes y el ofrecimiento de los médicos para la realización de la cesárea una vez que el trabajo de parto ha comenzado hayan sido desatendidos. El propósito de este estudio fue investigar la incidencia de los pedidos de las pacientes para que se les practique cesárea y el ofrecimiento de ésta por parte de los médicos durante el trabajo de parto, así como los factores que influyen en estos pedidos y ofrecimientos.

Desde el 1 de mayo de 2002 y hasta el 31 de octubre del mismo año, se les pidió a los obstetras del *New York Weill Cornell Medical Center* que completaran un cuestionario luego de las cesáreas practicadas en pacientes con trabajo de parto. La encuesta inquirió sobre el ofrecimiento de cesárea a las pacientes antes de que existiera una clara indicación médica para su realización, y si la paciente pidió esta modalidad durante algún momento de su trabajo de parto. También se documentaron las razones por las cuales el facultativo ofreció la cesárea o la paciente la pidió. La "oferta" incluyó aquellos casos en los cuales el médico le preguntó a la paciente durante el trabajo de parto sobre sus deseos en relación con la vía de parto, y si se negaba a la cesárea, el profesional le permitió que continuara con el trabajo de parto. Se consideró que el procedimiento estaba "indicado médicamente" cuando fue practicado por el obstetra por alguna razón, no dándole a la paciente la posibilidad de elegir.

Se excluyeron todos los casos de cesárea programada antes del comienzo del trabajo de parto y los casos con contraindicaciones como placenta previa.

Se registraron diversos datos como edad, número de partos, raza, estado civil, antecedentes médicos y quirúrgicos, empleo de tecnologías de reproducción asistida y seguro de salud. También se registró la duración y el período del trabajo de parto, la dilatación del cuello uterino, la utilización de oxitocina y de anestesia epidural. En relación con los obstetras se tomaron en cuenta la edad, el sexo, los años transcurridos desde la finalización de la residencia y la subespecialidad.

Para conocer el significado estadístico de las relaciones de cada una de las variables (materna, intraparto y características de los obstetras) se realizó el análisis univariado mediante la prueba

exacta de Fisher, con *odds ratio* (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los resultados de regresión logística se expresaron en OR, IC y valores de *p*. Todos los cálculos se efectuaron con el programa de computación SAS.

Durante el período de estudio se produjeron 2 650 partos, cifra que incluyó 936 cesáreas. De estas últimas, 422 (45.1%) se practicaron en pacientes que se encontraban en trabajo de parto. Las indicaciones para la cesárea fueron distocia (60%), condición fetal no alentadora (39%) y desprendimiento de placenta (1%). Los cuestionarios se completaron en el 100% de los casos.

De las 422 pacientes a las que se les practicó cesárea, al 13% se les ofreció esta vía de parto antes de que existiera una indicación médica clara, mientras que en el 8.8% de los casos las pacientes la pidieron durante algún momento de su trabajo de parto. En conjunto, al 18.7% de las pacientes se les ofreció la cesárea o ellas mismas la pidieron (en el 3.1% las pacientes pidieron y se les ofreció practicar la cesárea).

Las razones del ofrecimiento, de acuerdo con lo registrado en los cuestionarios, fue la progresión lenta del parto, bienestar materno o fetal, o sospecha de macrosomía. Las principales razones por las cuales las pacientes solicitaron la cesárea fueron el miedo a pujar, el agotamiento y la preocupación acerca del estado de salud del feto.

El análisis univariado demostró que fue más probable que a las pacientes sometidas a tecnologías de reproducción asistida se les ofreciera la cesárea en comparación con aquellas que tuvieron una concepción espontánea (23.4% contra 11.7%;  $p = 0.036$ ; OR 2.3; IC 95% 1-5.1). Esta situación también fue cierta para aquellas con cesáreas previas en comparación con las que no habían sido sometidas a ese procedimiento (36.8% contra 11.9%;  $p < 0.01$ ; OR 4.3; IC 95% 1.5-12.5). Cuando se excluyó del análisis a las pacientes con gestaciones múltiples o a las que tenían antecedentes de cesárea, no se hallaron características significativamente asociadas con el ofrecimiento de esta vía de parto. El estado civil fue la única característica materna que varió de forma significativa entre las mujeres que pidieron cesárea y las que no la pidieron, porque el 10.1% de las casadas pidieron el procedimiento en comparación con el 1.5% de las mujeres no casadas ( $p = 0.03$ , OR 7.2; IC 95% 1-40.3).

Los factores intraparto no influyeron la tasa de ofrecimiento por parte de los obstetras. Sin embargo, fue menos probable que las pacientes internadas para la inducción del parto pidieran la cirugía. De los 175 casos sometidos a inducción, 9 (5.1%) pidieron la cesárea durante el trabajo de parto en comparación con 28 (11.3%) de las 247 que concurren en trabajo de parto espontáneo ( $p = 0.03$ ; OR 0.4; IC 95% 0.2-1.0).

En cuanto a las características de los profesionales, la cesárea fue más ofrecida por los que eran especialistas en medicina materno-fetal, de más de 40 años, de sexo masculino, y con más de 10 años de experiencia luego de la residencia.

Se utilizó la regresión logística por pasos para determinar las variables más significativas asociadas con el ofrecimiento y el pedido de la operación cesárea y para controlar las variables de confusión. En este modelo estadístico, la especialidad materno-fetal, la edad de los obstetras y el antecedente de cesárea fueron las únicas variables que tuvieron efectos significativos sobre la tasa de médicos que ofrecieron la intervención. Los factores intraparto u otras características de las pacientes no tuvieron impacto significativo sobre el ofrecimiento de cesárea. Además, otros factores como el período y la duración del trabajo de parto, la hora del día y el día de la semana no se asociaron con el ofrecimiento o el pedido de cesárea.

El estudio señala la incidencia y los potenciales factores que influyen en los pedidos de las pacientes y el ofrecimiento por parte de los obstetras para la cesárea una vez que el trabajo de parto ha comenzado, cuando no tiene indicación médica concreta. Los resultados demuestran que este tema tiene importancia clínica dado que, en la institución en la que fue realizado, a 1 de cada 8 parturientas a las que finalmente se les practicó cesárea se les ofreció la opción de elegir la vía de parto. Más aun, a casi 1 de 5 pacientes se les dio la posibilidad o pidieron este tipo de procedimiento. Debido a que la tasa de cesáreas se ha incrementado desde menos del 10% a mediados de la década de 1960 hasta más del 24% en 2001, existe gran interés en la

comprensión de los factores que afectan en forma más probable la tasa de partos por cesárea.

Este estudio cuantifica dos factores potenciales previamente no registrados que pudieron influir en la tasa de cesáreas durante el trabajo de parto: el ofrecimiento a las pacientes y el pedido de éstas cuando no tenía indicación médica concreta en un número significativo de casos (13% y 8.8%, respectivamente). Los factores clínicos potencialmente significativos, como el período de dilatación, la duración del trabajo de parto y el empleo de anestesia epidural, las cuestiones de conveniencia médica como la hora del día y el día de la semana, no fueron significativos desde el punto de vista estadístico. Estos resultados apoyan la conclusión de que la elección intraparto de la cesárea es una entidad clínica auténtica.

El hecho de que fuese más probable que los obstetras de mayor edad especialistas en medicina materno-fetal ofrecieran el parto por cesárea puede deberse a que estos profesionales pueden haber recibido mayor enseñanza con formación ética a través de conferencias educativas o entrenamiento de la subespecialidad, lo cual puede incrementar la importancia de la autonomía de las pacientes para estos facultativos. Sin embargo, los autores no descartan la idea de que quizá ciertas pacientes interesadas en desempeñar un papel más importante en su atención puedan buscar médicos que puedan satisfacer estas demandas.

Las limitaciones de este trabajo, citan los autores, radican en que los cuestionarios fueron completados de forma retrospectiva y que no incluyó el aporte de las pacientes, no es posible convalidar que estas respuestas fuesen completamente precisas. Además, ya que los cuestionarios solamente se distribuyeron en casos de cesárea, no se evaluaron datos en relación con el ofrecimiento de este procedimiento a todas las pacientes.

Este estudio documenta, para los autores, que las características de los obstetras son factores determinantes en comparación con los factores intraparto o las características de las pacientes acerca del ofrecimiento del parto por cesárea en mujeres que se encuentran en trabajo de parto.

## 15 - Factor de Crecimiento Epidérmico en la Infección de la Placenta Humana por *Trypanosoma cruzi*

Lin S, Sartori MJ, Mezzano L y de Fabro SP

II Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Laboratorio B9, Córdoba, Argentina

[*Epidermal Growth Factor (EGF) in the Human Placental Infection with Trypanosoma cruzi*]

Placenta 25(4):283-286, Abr 2004

---

*Los resultados sugieren que la menor disponibilidad del factor de crecimiento epidérmico observado en embarazadas con enfermedad de Chagas podría explicar las diversas alteraciones en la función de la placenta asociadas con esta infección.*

---

El factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés) es un polipéptido mitogénico pequeño presente en muchas especies mamíferas que se halla distribuido en una



amplia gama de tejidos y de líquidos corporales. Es mitogénico para una variedad de células epiteliales y epidérmicas y puede inhibir la acción apoptótica del factor de necrosis tumoral alfa y del interferón gamma en el trofoblasto.

Los receptores para este polipéptido (EGFr) están presentes en las células trofoblásticas desde la etapa del blastocisto. Su número se incrementa durante la gestación pero la afinidad de estos receptores disminuye luego.

La enfermedad de Chagas congénita, causada por el protozoo intracelular *Trypanosoma cruzi*, se asocia con nacimientos prematuros, placentitis y abortos. Se cree que la fosfatasa alcalina placentaria es uno de los receptores utilizados por el parásito para desencadenar una serie de señales que permiten la invasión parasitaria en el trofoblasto humano.

Se informó disminución en los valores de EGF en animales infectados por *T. cruzi*, aunque no existen investigaciones al respecto en pacientes con enfermedad de Chagas. Los autores realizaron la medición a través de métodos inmunohistoquímicos del EGF y del EGFr en muestras placentarias con infección y sin infección, y en las vellosidades de la placenta cocultivadas con tripomastigotes del parásito y sin ellos. También se efectuó la determinación de los valores plasmáticos del EGF en embarazadas con infección y saludables.

Se recolectaron muestras placentarias de mujeres con serología positiva o negativa para enfermedad de Chagas a las 38 a 40 semanas de gestación y se aislaron las vellosidades centrales, las cuales se lavaron con PBS y se fijaron en formol al 10%.

Además, se obtuvo mediante cesárea –para asegurar la ausencia de gérmenes y la preservación de la muestra– la placenta de mujeres clínica y serológicamente sanas entre las semanas 38 y 40 de gestación. Se aislaron las vellosidades centrales de los cotiledones, se lavaron con PBS para remover la sangre y se cortaron en piezas de 1 cm<sup>3</sup>. Las vellosidades centrales placentarias fueron cocultivadas con 1x10<sup>6</sup> tripomastigotes en el medio de cultivo M-199 a 37°C. Las muestras controles se mantuvieron en condiciones similares, sin parásitos. Luego de 24 horas de infección, las vellosidades cultivadas fueron fijadas en formaldehído al 10% durante 24 horas, deshidratadas con alcohol/xylol y embebidas en parafina para la inmunodetección de EGF y EGFr.

Se aislaron tripomastigotes de la cepa Tulahuen de *T. cruzi*, a partir de ratones suizos albinos en el momento pico de la parasitemia. La sangre se centrifugó durante 10 minutos, y luego de una hora se aisló y centrifugó el plasma. El sedimento que contenía parásitos se lavó dos veces y se suspendió nuevamente en el medio M-199.

Los cortes de las vellosidades placentarias se incubaron con anti-EGFr o con anticuerpos monoclonales anti-EGF. Para la detección de los niveles plasmáticos de EGF se utilizó una técnica de ELISA.

La localización de la fosfatasa alcalina placentaria se evidenció mediante un ensayo de inmunofluorescencia indirecta.

Mediante un programa de computación se analizaron las imágenes obtenidas, particularmente las escalas de los grises y los verdes. De esta manera, la reacción positiva para la peroxidasa provocó un precipitado oscuro mientras que la reacción positiva de la inmunofluorescencia resultó en un color verde brillante.

La inmunodetección de EGFr mostró expresión positiva del receptor tanto en la placenta de las mujeres con enfermedad de Chagas como en las saludables. Aunque el valor medio para las placentas con infección (48.75% de la superficie) fue menor que en las que no estaban infectadas (67.68%), la prueba *t* no indicó diferencias significativas entre los grupos.

Las vellosidades placentarias cultivadas con tripomastigotes mostraron menor expresión de EGFr (37.25%) que las vellosidades cultivadas sin parásitos (46.43%), aunque aquí tampoco la diferencia fue estadísticamente significativa. El análisis de las imágenes no mostró una expresión diferente del EGFr de las vellosidades cultivadas *in vitro* en comparación con las placentas sin cultivar.

La detección inmunológica del EGF placentario reveló inmunotinción más elevada del EGF en placentas sin infección (45.11%) en comparación con 40.42% de aquellas infectadas por el parásito; la diferencia no resultó significativa desde el punto de vista estadístico de acuerdo con la prueba *t*. La inmunodetección del EGF placentario en mujeres infectadas fue positiva tanto en la superficie del sinciotrofoblasto como en el mesénquima.

Los niveles plasmáticos del factor de crecimiento epidérmico –detectados mediante ELISA– presentaron un descenso estadísticamente significativo (25%) en las embarazadas con enfermedad de Chagas.

La inmunodetección de la fosfatasa alcalina placentaria reveló su presencia en la superficie de los sinciotrofoblastos y del endotelio tanto en las embarazadas con infección parasitaria como en las saludables. Las placentas de las mujeres sanas mostraron expresión más uniforme y estadísticamente mayor que aquellas con infección; en éstas la expresión media de la fosfatasa alcalina fue menor y se encontraron grandes áreas sin presencia de fosfatasa alcalina.

Los resultados de la presente investigación mostraron un descenso significativo en el valor plasmático del EGF en mujeres embarazadas infectadas por el parásito; la inmunodetección de este factor en la placenta no tuvo diferencias significativas entre las mujeres infectadas y las saludables. Los estudios realizados con el EGFr no presentaron diferencias en las placentas de mujeres con infección o saludables. Tampoco se hallaron diferencias en la placenta antes y después del cultivo.

El EGF puede inducir la liberación dependiente de ATP de una fracción de la fosfatasa alcalina placentaria desde las membranas del sinciotrofoblasto. Debido a que se halló que el nivel de EGF en el plasma de las embarazadas con enfermedad de Chagas fue menor en comparación con aquellas no infectadas, se podría esperar que los niveles de fosfatasa alcalina placentaria en las placentas chagásicas fuesen más elevados, debido a que el menor nivel de EGF plasmático activaría menos receptores de EGF y en consecuencia no favorecería la liberación de la fosfatasa.

Sin embargo, los autores detectaron expresión placentaria más baja de esta proteína en las placentas de mujeres con la infección parasitaria. Esta menor expresión podría explicarse por la presencia del parásito. Los tripomastigotes son capaces de liberar fosfatasa alcalina placentaria a partir de la superficie del trofoblasto a través de la acción de su fosfolipasa C. De esta manera, el nivel de expresión de esta proteína podría ser independiente del valor de EGF.

Se sabe que los factores de crecimiento del huésped inducen la proliferación de amastigotes de *T. cruzi*. Los receptores para el EGF están presentes en el estadio de amastigotes, lo que significa que los parásitos recientemente liberados desde las células infectadas podrían competir por el factor y disminuir su nivel real disponible para el tejido placentario. La presencia del parásito podría entonces explicar el valor más bajo de EGF observado en mujeres con la infección y su deficiencia en la señalización podría explicar los variados y complejos síntomas asociados con la enfermedad de Chagas congénita.

La menor disponibilidad de EGF disminuiría la liberación de fosfatasa alcalina placentaria, la cual se sugirió es uno de los receptores empleados por el parásito para invadir la placenta; pero por otro lado el parásito por sí mismo es capaz de liberar esta proteína a partir de la superficie del sinciotrofoblasto. En consecuencia, la relación entre el parásito, receptor y las moléculas involucradas está, de alguna manera, equilibrada.

