

# Reseñas distinguidas

Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Reseñas distinguidas tienen una extensión promedio de dos páginas.

## 1 - Observaciones del Moco en el Intervalo Fértil: Mejor Predictor de la Concepción que el Momento del Coito

Bigelow J, Dunson D, Stanford J y colaboradores

Department of Biostatistics, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, EE.UU.

[*Mucus Observations in the Fertile Window: A Better Predictor of Conception than Timing of Intercourse*]

**Human Reproduction** 19(4):889-892, Abr 2004

---

*Los cambios cualitativos de la mucosa durante el intervalo fértil predicen mejor la probabilidad de concebir en un día determinado con respecto al momento del coito en relación con la ovulación.*

---

### Introducción

Es improbable que el coito lleve a la concepción si no tiene lugar durante el intervalo de 6 días fértiles que finaliza con el día de la ovulación. El comienzo del periodo fértil generalmente se relaciona con elevación significativa de los niveles de estrógenos, lo que produce secreción del moco cervical estrogénico y cambios característicos en el flujo vaginal. Si bien el control de esos cambios ha sido utilizado durante mucho tiempo como marcador del intervalo fértil, se desconocen los alcances acerca de si las características del moco predicen las probabilidades de la concepción para un día específico dentro del periodo fértil.

Debido a que las propiedades del moco cervical determinan si el espermatozoide es capaz de sobrevivir y de ser transportado hasta el óvulo, los autores plantean la hipótesis de que las características del moco en el día del coito proporcionan un importante predictor clínico de la probabilidad de concepción, independientemente del momento de la ovulación. En particular, en coincidencia con la bien establecida función del moco estrogénico para intensificar la motilidad espermática y para permitir la penetración, el almacenamiento y el transporte de los espermatozoides normales, los autores postulan que las probabilidades de concebir en un día determinado, se incrementan progresivamente con una escala de la fertilidad del moco.

A partir los datos provenientes del *European Study of Daily Fecundability*, se estimaron las probabilidades de concebir en un día determinado, de acuerdo con el momento del coito en relación con la ovulación y con una escala desde 1 hasta 4 para la fertilidad del moco. Los presentes datos proporcionan información adicional no disponible en el estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1983, comentan los autores, que evaluó el empleo de las observaciones del moco vulvar para estimar el intervalo fértil. Debido a que el ensayo de la OMS no tenía un marcador independiente del moco para el día de la ovulación, esos datos no pueden ser empleados para constatar la presente hipótesis. Además, el estudio de la OMS tuvo problemas de subregistro de coitos, agregan.

### Material y métodos

El *European Study of Daily Fecundability* es un estudio de cohorte prospectiva llevado a cabo para determinar la

probabilidad diaria de la concepción en cada día del ciclo en relación con la ovulación, para las mujeres sanas en sus años reproductivos. Desde 1992 hasta 1996 se incluyeron 782 mujeres provenientes de 7 centros europeos que proveían servicios de información sobre fertilidad y planificación familiar natural (PFN). Las mujeres incluidas tenían experiencia en PFN, estaban casadas o en una relación heterosexual estable, 18 a 40 años de edad, habían tenido al menos 1 menstruación luego de la interrupción del amamantamiento o del parto, y no se encontraban en ese momento tomando medicación hormonal o drogas que afectaran la fertilidad. Además, su compañero no tenía antecedentes de problemas relativos a la fertilidad y se requirió a las parejas que no utilizaran espermicidas ni anticonceptivos de barrera.

Las mujeres llevaron registros diarios de la temperatura corporal basal (TCB), del moco cervical y de los coitos. Las observaciones cotidianas del moco se clasificaron de acuerdo con una escala desde 1 (sin flujo y seco) hasta 4 (transparente, elástico, viscoso). Este sistema de clasificación del moco se diseñó para resumir una amplia variedad de las distintas características mucosas, de manera predictiva para la presencia de moco estrogénico de tipo fértil, el cual fue caracterizado por una puntuación elevada. Si el flujo presentaba características mixtas, o si la mujer observaba distintos tipos mucosos durante el curso del día se elegía la categoría compatible mayor para asignar la puntuación. El objetivo primario del estudio fue establecer directamente la intensidad con la cual los diferentes valores de puntuación mucosa predicen una diferencia real en la probabilidad de concepción.

Los datos de la TCB se emplearon como marcadores independientes del moco para estimar el día de la ovulación con cada ciclo menstrual, utilizando la regla de 3 x 6 para identificar el último día de hipotermia, como fue descrito por Colombo y col. Las investigaciones previas sugerían que la estimación del día de ovulación basada en la TCB presenta altas probabilidades de coincidir con 1 día antes o después del verdadero día de la ovulación, y que la estimación de las probabilidades de concebir en un día determinado basada en la TCB es muy similar a aquellas que se fundamentan en la ovulación estimada a través de las pruebas hormonales urinarias. La comparación de múltiples marcadores de ovulación con el día ovulatorio determinado por ecografía indicó que el último día de la hipotermia, si bien no es exacto, es marcador seguro del día de la ovulación.

### Resultados

Se observó una clara tendencia en la probabilidad de embarazo con el aumento de la puntuación del moco luego de ajustarse para el momento y la frecuencia de los coitos, en relación con el día de la ovulación identificado por la TCB. En particular, la probabilidad posterior de falta de efecto del moco sobre la probabilidad de embarazo fue  $< 0.01$ . La tendencia significativa fue atribuida al constante aumento de esa probabilidad de embarazo con cada aumento de 1 unidad en la puntuación mucosa. Específicamente, el aumento posterior en la probabilidad de embarazo al pasar desde una puntuación del moco de 1 a 2 fue de 0.95, mientras que las probabilidades correspondientes al pasar desde una puntuación de 2 a 3 y de 3 a 4, fueron de 0.97 y  $> 0.99$ , respectivamente.

El día de la más baja fertilidad tuvo lugar 5 días antes de la ovulación y el de la mayor fertilidad 3 días antes de la ovulación. La diferencia en la probabilidad de embarazo entre esos 2 días varió de 0.06 a 0.14, dependiendo de la calidad del moco, mientras que la diferencia en la probabilidad de gestación atribuible al incremento de la puntuación mucosa desde 1 hasta 4, varió desde 0.1 hasta 0.18. Por lo tanto, el aumento en la

probabilidad de embarazo atribuible al incremento desde las puntuaciones mucosas más bajas hasta las más altas, es generalmente mayor que el incremento atribuible al hecho de haber practicado el coito 3 días antes de la ovulación, en lugar de 5 días antes. El coito en cualquiera de los 6 días de intervalo en los cuales el moco es de tipo 4, presenta probabilidad de embarazo que es mayor o igual a 0.17, mientras que esa probabilidad de gestación no supera 0.13 en los días sin secreciones (puntuación del moco = 1). Dentro del intervalo fértil, el tipo mucoso observado en el día del coito es más predictivo de la concepción que el momento en relación con la ovulación.

Dentro del intervalo fértil, en cada día, el tipo de moco 4 es el más común, y la mayor cantidad se observa 2 días antes de la ovulación, que también es el día en el cual la menor cantidad de ciclos no tuvieron flujo vaginal (moco de tipo 1). Es importante destacar que cada uno de los días tuvieron una sustancial cantidad de mujeres en cada una de las categorías mucosas. Si bien pocas mujeres informaron presentar moco de tipo 2, y la cantidad permaneció esencialmente constante a lo largo del intervalo, se observó diferencia significativa en las probabilidades de embarazo entre el tipo mucoso 2 y las otras categorías.

### Discusión

Sin considerar el momento del coito en relación con la ovulación, las probabilidades de embarazo son las más elevadas cuando las observaciones indican la presencia del moco estrogénico de tipo más fértil. En particular, la mayor probabilidad de concepción cuando no se observa flujo, que tiene lugar 2 días antes de la ovulación, es menor que la probabilidad de concepción que se observa en cualquiera de los 6 días del intervalo fértil en que está presente el tipo mucoso más fértil. Estos resultados proporcionan datos directos, comentan los autores, de que el moco desempeña un papel en la fertilidad, que es más importante que el previamente identificado como marcador de la ventana fértil del ciclo menstrual. Las observaciones del tipo de moco más fértil son probables durante la ventana de fertilidad, aunque existen 2 días más prevalentes antes del día estimado de la ovulación.

Evaluaciones previas de las probabilidades de gestación en los días relacionados con la ovulación no tomaron en cuenta las observaciones diarias de la calidad del moco, si bien los investigadores habían identificado aumento de las probabilidades de concepción en los días en que se observaban secreciones, en comparación con los días sin secreciones, y en los ciclos con elevadas puntuaciones del moco promediadas con respecto al intervalo fértil. El presente estudio demuestra, señalan los autores, que la calidad del moco explica la mayor parte de la relación entre la probabilidad de embarazo y el momento del coito en relación con la ovulación. Es destacable que una categorización sencilla del moco en una escala desde 1 hasta 4, basada en las propias observaciones de la mujer, explique más sobre la variabilidad en las probabilidades de concebir en un día determinado, que lo que podría ser atribuido al momento del coito en relación con la ovulación.

Los autores concluyen que los presentes resultados tienen importantes implicancias clínicas. Debido a que las observaciones vulvares del moco cervical predicen no sólo los días fértiles del ciclo, sino también las probabilidades de concepción dentro del intervalo fértil, el examen del moco proporciona información adicional no provista por otros métodos para la identificación del intervalo fértil. En particular, los métodos basados en la evaluación del ciclo por medio de la ecografía vaginal diaria y la detección hormonal urinaria no resultan informativos acerca de la probabilidad de concepción en un momento particular del intervalo fértil, dentro de un ciclo ovulatorio. Además, cada monitoreo es costoso e inconveniente, y puede pasar por alto el comienzo del intervalo fértil e incluso los días más fértiles. Muchas mujeres todavía se basan en sus propios cálculos para predecir la ovulación, obteniendo frecuentemente estimaciones diferentes de los resultados por ecografía o mediante la detección hormonal urinaria. Por lo tanto, la evaluación del moco proporciona un marcador clínico útil de los días con elevadas probabilidades de concepción.

## 2 - Importancia de los Estrógenos en la Estructura Ósea en el Síndrome de Turner: Estudio Transverso y Longitudinal con Absorciometría de Rayos X de Energía Doble

Högler W, Briody J, Moore B y colaboradores

Institute of Endocrinology and Diabetes; Department of Nuclear Medicine; The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia

[Importance of Estrogen on Bone Health in Turner Syndrome: A Cross-Sectional and Longitudinal Study Using Dual-Energy X-Ray Absorptiometry]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
89(1):193-199, Ene 2004

*En pacientes con síndrome de Turner hay una reducción en la adquisición de masa ósea durante el período prepuberal, independiente de la talla y que cesa durante la pubertad. No obstante, ciertos hallazgos también sugieren alteraciones óseas adicionales intrínsecas.*

Osteoporosis, menor densidad mineral ósea (DMO) volumétrica (DMOV) y mayor riesgo de fracturas son características descritas en pacientes con síndrome de Turner (ST) no sólo en adultos sino también en niños. La osteoporosis también puede ser consecuencia de alteraciones en la estructura ósea por anomalías esqueléticas y del tejido conectivo asociadas con el síndrome o, más probablemente, por la deficiencia de estrógenos.

La valoración de la DMO mediante densitometría (absorciometría de rayos X de energía doble) puede clasificar erróneamente individuos de baja estatura, tanto en el caso de pacientes con ST, como osteopélicos. Teniendo conciencia de esta limitación técnica, la mayoría de los estudios en niños, adolescentes y adultos jóvenes con ST no detectan osteopenia significativa cuando los resultados de DMO de área corporal total se corrigen por tamaño corporal. Los registros regionales en mujeres jóvenes con ST han mostrado DMOV normal en falanges y columna lumbar con densitometría y DMOV trabecular normal en radio con tomografía computada cuantitativa periférica (TCcp). En cambio, en niñas prepuberales con ST, la DMOV trabecular de columna lumbar fue baja al utilizar TCcp.

Los autores recuerdan que la masa y la fuerza musculares son factores contribuyentes importantes en la salud ósea. Un estudio mostró que el tamaño cortical y el contenido mineral óseo estaban disminuidos en relación con el tamaño muscular en el radio de 21 pacientes con ST pero ninguna investigación evaluó la relación entre el músculo y el hueso en una muestra de mayor tamaño y en forma longitudinal, objetivos del estudio actual.

### Pacientes y métodos

La población de este trabajo estuvo integrada por 83 pacientes con ST, de 4 a 24 años (12.7 años en promedio). En el momento de la densitometría, 51 eran prepuperales; 16 estaban en estadio puberal 2 a menarca y 16 eran posmenárquicas. Trece habían pasado a la pubertad espontáneamente. Los especialistas señalan que el tratamiento habitual de inducción de la pubertad utilizado en su centro incluye  $\beta$ -estradiol o estrógenos conjugados, esquema que se inicia por lo general a los 14 años. En el momento del estudio, 42 pacientes recibían hormona de crecimiento en dosis convencionales; 11 estaban tratadas además con oxandrolona.

El cariotipo era 45XO en 33 pacientes; los restantes 50 casos mostraban un cromosoma estructuralmente anormal o varias formas de mosaicismo; todos tenían un claro fenotipo Turner. En 5 pacientes el genotipo fue 45XO/46XY pero sin signos sexuales ambiguos o de virilización.

Un subgrupo de 17 niñas prepuberales comenzaron el tratamiento con hormona de crecimiento y fue seguido longitudinalmente durante 2 años. El puntaje *z* (*SD score*) de talla fue en promedio -2.74 (0.95), el puntaje *z* de peso fue alrededor de -0.77 (1.18) y la edad ósea fue de 9.37 (2.2) años. Se realizó densitometría y se determinaron parámetros antropométricos, edad ósea y estadios puberales antes del inicio del tratamiento con hormona de crecimiento y luego de 6, 12 y 24 meses de terapia con dosis de 7.83 (1.83) mg/m<sup>2</sup>/semana. Se utilizó una dosis baja en comparación con la que se usa habitualmente –comentan los autores– porque el estudio longitudinal se inició a principios de la década del '90 cuando no se disponía de recomendaciones oficiales. El ajuste de la dosis se efectuó cada 6 meses.

Llamativamente, 5 pacientes presentaron pubertad espontánea durante los 2 años de investigación. Las mediciones se compararon con los valores de una base de datos de 249 mujeres normales de 3 a 30 años. El proceso de análisis consistió en primer lugar en comparar los puntajes *z* de contenido mineral y talla y luego evaluar la relación muscular y esquelética mediante los puntajes *z* para masa magra y contenido mineral óseo. Se consideraron los valores de la DMOv de columna lumbar de L1 a L4 y de cuello femoral.

## Resultados

### Estudio transversal

No se registraron diferencias significativas en los puntajes *z* para peso, talla o índice de masa corporal (IMC) entre los grupos de pacientes prepuberales, puberales o pospuberales. El porcentaje de grasa aumentó sustancialmente a través de los grupos: la proporción de pacientes con obesidad o sobrepeso fue de 27.5% en el grupo de prepúberes; de 37.5% en el grupo de púberes y de 56% en el grupo posmenárquico.

Los puntajes *z* de contenido mineral óseo no difirieron entre los grupos pero los correspondientes a masa magra disminuyeron significativamente desde el período prepuberal hacia el pospuberal ( $p = 0.018$ ). En pacientes prepuberales, los puntajes *z* para contenido mineral óseo, talla, masa magra y relación entre contenido mineral y masa magra se relacionaron inversamente con la edad. Luego del inicio de la pubertad, ninguno de estos parámetros se relacionó significativamente con la edad. Se constató una fuerte asociación entre los puntajes *z* de contenido mineral óseo corporal total y talla, lo cual pone de manifiesto la dependencia de las variables densitométricas del tamaño corporal.

Durante el período prepuberal extendido, los puntajes *z* de contenido mineral óseo descendieron en comparación con el valor esperado según el puntaje *z* de talla pero no se modificaron sustancialmente en el grupo combinado de pacientes puberales y pospuberales. Se comprobó osteopenia en el 14.5% ( $n = 12$ ) de las pacientes, con una edad promedio de 14.6 años, 8 de ellas, prepuberales.

La valoración de la relación entre músculo y hueso reveló que los puntajes *z* de contenido mineral óseo fueron significativamente más bajos que los correspondientes a los de masa magra en los grupos prepuberal y puberal.

Los puntajes *z* de la DMOv promedio en columna y fémur no fueron diferentes entre los grupos. La DMO de columna de pacientes prepúberes disminuyó significativamente con la edad pero se mantuvo constante posteriormente. Esta tendencia, en cambio, no se observó en el cuello femoral. Se constató osteopenia en columna y cuello femoral en el 15.8% y 28.4% ( $n: 12$  y  $21$ ) de los casos, respectivamente.

En conjunto, se determinó osteopenia corporal total, de columna y de cuello femoral en el 7.2% de las participantes; 5 de ellas eran prepuberales (13.8 años en promedio) y una era posmenárquica. No se registraron diferencias en ninguno de los parámetros densitométricos entre las pacientes con pubertad inducida o espontánea ni entre aquellas con mosaicismos cariotípicos 45XO. Las pacientes en tratamiento con hormona de crecimiento en el momento de la valoración tendieron a tener puntajes *z* de talla superiores a los observados en el grupo sin

tratamiento. No hubo diferencias en las mediciones densitométricas totales y regionales con excepción de un menor porcentaje de grasa corporal total en el grupo sometido a tratamiento con hormona de crecimiento. La terapia con oxandrolona no ocasionó diferencias en los parámetros densitométricos.

### Estudio longitudinal

El incremento en la talla en el transcurso de los 2 años fue de 13.93 cm (2.51) y de 15.03 (3.20) cm en el grupo prepuberal ( $n = 11$ ) y puberal ( $n = 6$ ), respectivamente. Los pacientes que presentaron signos puberales tuvieron un aumento sustancialmente mayor en el contenido mineral óseo corporal total y en la masa magra en comparación con las pacientes que permanecieron prepúberes. Si bien todas las participantes incrementaron sus puntajes *z* de talla durante la terapia con hormona de crecimiento, el puntaje *z* de contenido mineral óseo corporal total descendió en 0.28 (0.31) en el grupo que se mantuvo prepúber pero aumentó en 0.71 (0.56) en pacientes puberales. El cambio correspondiente en los puntajes *z* para masa magra fue 0.28 (0.49) y 1.07 (0.75). Los puntajes *z* para talla y masa magra se incrementaron en ambos grupos.

## Discusión

Los resultados de los dos componentes de esta investigación demuestran que la falta de pubertad disminuye el incremento de contenido mineral óseo y sugieren un papel crítico de los estrógenos prepuberales en pacientes con ST. En el grupo prepuberal, el contenido mineral óseo total corregido por tamaño corporal y los puntajes *z* de DMOv de columna lumbar disminuyeron sustancialmente con la edad pero el descenso cesó con el inicio de la pubertad. Sin embargo, la marcada disociación entre la masa muscular y esquelética y la reducción en la DMOv de cuello femoral, la región más afectada en esta investigación, fueron hallazgos encontrados en todos los grupos, fenómeno que sugiere un defecto óseo intrínseco adicional. En opinión de los expertos, el estudio es particularmente importante porque cubre un amplio espectro de edades, desde la niñez hasta la adultez temprana.

El nivel de estradiol está reducido en niñas con ST en comparación con controles y dicha alteración puede asociarse con pérdida de masa ósea tal como se observa en pacientes con deficiencia de aromatasa. El hecho de que en la investigación actual se registrara osteopenia esencialmente en pacientes en estadio de prepubertad tardía sugiere un papel crítico de los estrógenos sobre la adquisición de contenido mineral óseo entre los 10 y los 14 años o una respuesta esquelética retrasada a bajos niveles circulantes de estrógenos prepuberales. El aporte de estas hormonas es esencial para mejorar la adquisición de contenido mineral durante el crecimiento de pacientes con ST. Durante la inducción de la pubertad, el riesgo de ocasionar osteopenia debe equilibrarse con el de reducir la talla final del individuo. Los hallazgos de este estudio en conjunto indican que si bien la disminución de la masa ósea prepuberal no parece depender de la talla, la alteración cesa con la pubertad. La inducción más precoz de la pubertad, en pacientes con ST, podría asociarse con optimización de la masa ósea. Aun así, algunas anomalías persistentes sugieren la existencia de defectos intrínsecos óseos adicionales, concluyen los expertos.



### 3 - Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales. Un Marcador Sustituto para los Efectos Protrombóticos de los Anticonceptivos Combinados Orales

Van Rooijen M, Silveira A, Hamsten A y Bremme K

Department of Woman and Child Health, Division of Obstetrics and Gynecology; The Atherosclerosis Research Unit, King Gustav V Research Institute, Department of Medicine, Karolinska Hospital, Estocolmo, Suecia

[Sex Hormone-Binding Globulin-A Surrogate Marker for the Prothrombotic Effects of Combined Oral Contraceptives]

American Journal of Obstetrics and Gynecology 190(2):332-337, Feb 2004

*La correlación entre la globulina transportadora de hormonas sexuales y la resistencia a la proteína C activada (factor de riesgo claramente establecido) podría indicar la utilidad de esta globulina como marcadora de riesgo de tromboembolismo venoso durante el tratamiento con anticonceptivos orales.*

El aumento en el riesgo de tromboembolismo arterial y venoso asociado con el empleo de anticonceptivos combinados orales (ACO) se conoce desde la década de 1960. Para disminuir al mínimo los efectos adversos no deseables sobre la hemostasia y las lipoproteínas plasmáticas se han reducido sucesivamente los niveles de etinilestradiol (EE) y se han desarrollado nuevos progestágenos. El tratamiento con ACO se acompaña de un aumento en la actividad de los sistemas de la coagulación y fibrinolítico. En el 2000, un estudio aleatorizado y transversal que comparó diferentes clases de ACO demostró que los efectos fueron más pronunciados con los anticonceptivos orales que contenían desogestrel que con los que tenían levonorgestrel.

La ingesta oral de estrógenos provoca un incremento rápido y dependiente de la dosis de los valores de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Los progestágenos solos causan un descenso de SHBG que varía con la dosis y el tipo empleado, es decir que aquellos con potencia antiestrogénica mayor causan una reducción más pronunciada que los progestágenos menos antiestrogénicos. Los cambios de la SHBG con los ACO expresan el efecto neto de la influencia estrogénica del EE y del efecto antiestrogénico del progestágeno.

El objetivo de los autores fue investigar los efectos de dos ACO monofásicos diferentes sobre las concentraciones séricas de SHBG y sobre algunos factores hemostáticos y examinar si los cambios en las concentraciones plasmáticas de la globulina se correlacionaron con variaciones en los factores hemostáticos estudiados.

#### Materiales y métodos

En este estudio se emplearon dos ACO monofásicos de dosis bajas, uno que contenía 150 µg de levonorgestrel y 30 µg de EE (LNG/EE) y otro con 150 µg de desogestrel y 30 µg de EE (DG/EE).

Cuarenta y cuatro voluntarias sanas de entre 18 y 33 años (media: 24.6 años), sin contraindicaciones para recibir ACO, fueron aleatorizadas para comenzar con una preparación o con la otra. Todas eran mujeres nulíparas con menstruaciones regulares y que no habían utilizado anticonceptivos hormonales en los dos meses previos al estudio. Ninguna recibía medicación adicionales y no eran fumadoras.

Antes de ingresar a la investigación, se extrajo una muestra de sangre en la fase lútea de un ciclo menstrual normal (día del ciclo: 22 a 25). El primer ACO se utilizó durante dos ciclos consecutivos. Luego de un período de dos meses sin recibirlos, se comenzó tratamiento con la preparación alternativa, el cual se continuó por otros dos ciclos. Se volvieron a extraer muestras de

sangre entre los días 14 y 21 durante el segundo ciclo de cada tratamiento.

Las muestras se extrajeron en la mañana luego de un ayuno nocturno. Para los análisis de la coagulación y los factores fibrinolíticos se colocaron las muestras en tubos con citrato de sodio (0.13 mmol/l) y se las centrifugó inmediatamente durante 20 minutos. Luego de la remoción de las células, el plasma se centrifugó durante otros 20 minutos. Para el análisis de la SHBG, los tubos se mantuvieron a temperatura ambiente durante una hora antes de la centrifugación durante 20 minutos. El plasma libre de células y el suero se guardaron a -70°C hasta que fueron analizados.

La SBHG se midió con el empleo del ensayo Immulite 1000. Los fragmentos de protrombina 1+2 (F1+2) y del complejo plasmina-antiplasmina (PAP) se determinaron mediante pruebas inmunoenzimáticas. Para el fibrinógeno se utilizó el método de Clauss. El plasma de referencia al 100% se utilizó como control para la variación interensayo. Se emplearon los siguientes coeficientes de variación: 3.7% (F1+2), 4.7% (PAP), 3.6% (fibrinógeno) y 12% (inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina [TAFI]).

Los datos se analizaron inicialmente a través de un análisis de varianza (ANOVA) de dos colas, con tratamiento (basal), tratamiento D (DG) y tratamiento L (LNG) como factor repetido. El grupo secuencial, que comprendió el orden en el cual las mujeres recibieron el tratamiento (L-D o D-L), representó el "efecto grupal". Se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$  luego del ajuste de Bonferroni. Las asociaciones se expresaron como coeficientes de correlación.

#### Resultados

Nueve de las pacientes retiraron su consentimiento para participar del estudio (una por migraña severa y las restantes ocho por factores personales), por lo que 35 participantes completaron el estudio sin efectos adversos. Diecisiete comenzaron con la preparación DG/EE y 18 con LNG/EE. Una tenía resistencia a la proteína C activada (PCA) antes de ingresar al estudio. Su plasma tuvo el índice PCA más bajo en todos los tiempos de muestreo: 1.8 antes del tratamiento y 1.9 y 1.7 con LNG/EE y DG/EE, respectivamente.

La concentración sérica de SHBG se incrementó durante el tratamiento con los dos ACO. La concentración mediana basal fue de 49.8 nmol/l (intervalo 21.9-96.4). Durante la terapia con LNG/EE el valor ascendió hasta 72.2 nmol/l (31.4-115), y con DG/EE se incrementó hasta 175 nmol/l (92.8-318). Estos cambios fueron sumamente significativos ( $p < 0.0001$ ) en comparación con los valores basales, así como lo fueron las diferencias entre los grupos tratados.

La concentración plasmática de fibrinógeno ascendió durante ambos tratamientos el cambio para el grupo DG/EE resultó estadísticamente significativo. La concentración plasmática de F1+2 también se incrementó pero no se observaron diferencias significativas entre ambos regímenes de tratamiento.

La concentración plasmática de antitrombina disminuyó en los dos grupos, sin diferencias de valor estadístico entre las dos preparaciones estudiadas.

La concentración de proteína S libre cambió en direcciones opuestas: aumentó con LNG/EE y disminuyó con DG/EE. El índice PCA descendió de forma significativa durante ambos tratamientos y fue significativamente menor durante el empleo de DG/EE en comparación con LNG/EE.

La actividad plasmática del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y la de la concentración del activador tisular del plasminógeno (tPA) disminuyeron en forma significativa durante los dos regímenes pero sin que se observaran diferencias entre ambos grupos tratados. Los niveles de PAP se incrementaron, sin diferencias entre las preparaciones.

Los cambios en las concentraciones séricas de SHBG se correlacionaron inversamente con los cambios en la resistencia a la PCA en el grupo LNG/EE ( $r = -0.400$ ,  $p = 0.021$ ) y en el DG/EE ( $r = -0.431$ ,  $p = 0.012$ ). A excepción de estas asociaciones y de una correlación significativa entre los cambios en las

concentraciones séricas de SHBG y de proteína S libre durante el tratamiento con DG/EE ( $r = -0.485$ ,  $p = 0.004$ ), no se hallaron relaciones estadísticamente significativas entre los cambios en la SHBG y otros factores de la coagulación y fibrinolíticos.

#### Comentario

En este estudio se compararon dos ACO monofásicos diferentes en relación con sus efectos sobre las concentraciones séricas de SHBG y sobre las funciones fibrinolítica y de coagulación. Se considera que la SHBG es uno de los indicadores más sensibles de los efectos estrogénicos sobre la síntesis de proteínas en el hígado.

El diseño del estudio hace posible demostrar diferencias en los efectos del tratamiento y dilucidar si los efectos específicos de tratamiento sobre los niveles de SHBG están asociados con alguna diferencia con respecto a los factores hemostáticos. Se evaluaron los efectos de los ACO sobre el sistema de coagulación mediante la medición de las concentraciones plasmáticas de los fragmentos 1+2 de la protrombina, fibrinógeno, antitrombina, proteína S libre y el índice PCA. Todos los parámetros, a excepción de la proteína S libre durante la terapia con LNG/EE, se vieron afectados por ambos ACO de manera tal que promovieron mayor estado de hipercoagulabilidad.

Los niveles plasmáticos de F 1+2 aumentaron y los de antitrombina decrecieron, ambos de forma significativa, sin diferencias entre las preparaciones, lo que confirma datos publicados con anterioridad. Excepto para el índice PCA en la mujer con resistencia, todas las variables hemostáticas se encontraron dentro del intervalo de referencia respectivo para todas las pacientes en todos los tiempos analizados.

El estudio confirma, según los autores, un descenso en el índice PCA, con un nivel significativamente inferior con el empleo de DG/EE. Esto sugiere que los progestágenos también influyen sobre el sistema de la coagulación. Durante la utilización de preparaciones que contenían solamente progestágenos, se hallaron efectos inversos sobre las proteínas anticoagulantes, los cuales, en general, fueron más pronunciados con levonorgestrel que con desogestrel. Esto también está apoyado por la observación de que una alta concentración de levonorgestrel contrarresta el incremento en la resistencia a la PCA inducida por los estrógenos.

En este trabajo, los niveles de SHBG se incrementaron en un 60% con respecto al valor basal durante el tratamiento con LNG/EE y 280% cuando se empleó DG/EE. Esto resulta muy significativo y concuerda con investigaciones previas. En consecuencia, las concentraciones séricas de SHBG podrían ser utilizadas como indicadores del efecto estrogénico total de una preparación específica.

Se halló una diferencia significativa entre las dos preparaciones con respecto al efecto sobre la proteína S libre, ya que su nivel aumentó de forma significativa con el uso de LNG/EE, mientras que disminuyó con DG/EE. El incremento con los ACO que contienen levonorgestrel puede deberse a un descenso en la proteína ligadora C4b.

Desde hace largo tiempo se conoce que los ACO influyen sobre los parámetros hemostáticos, pero la medición de los factores de coagulación es controvertida para la predicción de riesgo de tromboembolismo venoso. No se ha identificado un marcador único y sensible de "trombogenicidad". Este estudio, indican los autores, introduce un argumento biológico para considerar la SHBG como marcador de riesgo para tromboembolismo venoso. Existe una asociación significativa entre el factor de riesgo bien establecido (resistencia a la PCA adquirida) y la concentración sérica de SHBG durante el tratamiento con ACO que contienen levonorgestrel o desogestrel.

Es probable que la diferencia observada entre los tratamientos en este estudio refleje el relativo menor poder androgénico y, en consecuencia, un efecto estrogénico neto mayor de la combinación etinilestradiol/desogestrel.

## 4 - Rastreo Mamario mediante Imágenes por Resonancia Magnética y Lavado Ductal en Mujeres con Riesgo Genético Elevado para Cáncer de Mama

Hartman AR, Daniel BL, Kurian AW y colaboradores

Departments of Medicine, Radiology, Pathology and Surgery, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, Estados Unidos

[Breast Magnetic Resonance Image Screening and Ductal Lavage in Women at High Genetic Risk for Breast Carcinoma]

Cancer 100(3):479-489, Feb 2004

---

*Las imágenes por resonancia magnética pueden identificar carcinoma de mama in situ y lesiones de alto riesgo que no pueden evidenciarse por el examen clínico o por la mamografía en una cohorte de riesgo elevado.*

---

Entre 9 000 y 18 000 carcinomas de mama diagnosticados por año en los Estados Unidos se asocian con predisposición genéticamente definida. Las mutaciones en el *BRCA1* y *BRCA2* representan más del 60% de estos cánceres hereditarios. El 50% de las portadoras de mutaciones desarrollarán cáncer de mama a los 50 años. Esta observación enfatiza la necesidad de desarrollar estrategias de pesquisa que comiencen a una edad temprana. La única intervención efectiva para la prevención de este cáncer en mujeres de alto riesgo es la mastectomía preventiva, aunque el tamoxifeno puede ser beneficioso en algunas pacientes con mutaciones del gen *BRCA*. La pesquisa intensiva con mamografías convencionales y examen clínico está recomendada como una alternativa a la cirugía profiláctica y como complemento del tamoxifeno, a pesar de las preocupaciones acerca de que esta estrategia puede no ser lo suficientemente sensible para reducir la mortalidad asociada con este cáncer y a que la radiación ionizante debida a la mamografía puede promover la carcinogénesis de los tumores relacionados con el *BRCA*.

Las imágenes contrastadas por resonancia magnética (IRM) demostraron alta sensibilidad como herramienta diagnóstica para la detección de carcinoma mamario invasivo pero según se informa tienen una especificidad que varía entre el 37% y el 97%. El lavado ductal (LD) es un método desarrollado recientemente para la identificación de lesiones de alto riesgo y lesiones malignas ocultas en células del epitelio en mujeres con alto riesgo de presentar cáncer de mama.

El objetivo de este trabajo fue probar la hipótesis de que las IRM de mama y el LD pueden identificar cánceres en estadios más tempranos y lesiones de alto riesgo entre las mujeres con riesgo genético incrementado para este tipo de neoplasias, en comparación con la mamografía y el examen clínico de las mamas. Para corroborar esta hipótesis, los autores desarrollaron y completaron la fase piloto de un protocolo de pesquisa minucioso que combinó el examen clínico de las mamas, mamografía, IRM de alta calidad y LD para determinar la tasa a la que se detectan tanto las lesiones malignas como las de riesgo elevado, y para la optimización de un protocolo para la evaluación adicional en una cohorte más grande.

### Materiales y métodos

#### Selección de pacientes

Las pacientes fueron seleccionadas del *Stanford University Cancer Genetics Center*, el cual evalúa y atiende pacientes con riesgo genéticamente incrementado de desarrollar cáncer de mama. Las mujeres fueron preevaluadas por un asesor en genética y se les ofreció asesoramiento genético y realización de

pruebas para la detección de mutaciones *BRCA1/BRCA2* sobre la base de su genealogía y sus riesgos preprueba, de acuerdo con lo estimado por los modelos de Claus y BRCAPRO. Los criterios de elegibilidad incluyeron una mutación *BRCA1/BRCA2* documentada o un riesgo mayor al 10% para el desarrollo de cáncer a los 10 años basado en el modelo de Claus. Debido a que este modelo no toma en cuenta el antecedente de salpingooforectomía bilateral profiláctica o el uso de tamoxifeno, el riesgo se pudo haber sobrestimado. Todas las pacientes con antecedentes de carcinoma mamario habían completado la terapia adyuvante al menos un año antes. En aquellos casos con carcinoma tratado en forma conservadora, la mama afectada fue elegible para las IRM de pesquisa. Sin embargo, el seno tratado fue excluido del LD si el pezón estaba significativamente distorsionado por la cirugía o por la radiación.

### Protocolo de pesquisa

El protocolo de pesquisa consistió en un examen clínico mamario (ECM) bianual y mamografía, IRM de mama y LD anuales. El protocolo para anormalidad detectada por ECM requería examen de seguimiento a los 3 o 4 meses o biopsia, de acuerdo con lo determinado por las características clínicas. El protocolo para IRM o mamografías anormales requirió un seguimiento de 6 meses o biopsia, según las características radiográficas. El protocolo para células atípicas en el LD requirió LD de seguimiento con un intervalo de 3 a 4 meses e IRM de seguimiento del seno afectado a los 6 meses, aun si las IRM previas habían sido normales. La inclusión comenzó en septiembre de 2001, y finalizó en mayo de 2003. Las pacientes debían tener 25 años o más, o ser 5 años más jóvenes que la edad más temprana a la cual se le diagnosticó cáncer de mama a una familiar.

Las mujeres participantes se sometieron a dos exámenes por resonancia magnética, uno para cada mama, separados por un período de 1 a 3 días y regulados de acuerdo con su ciclo menstrual. Se obtuvieron imágenes con ponderación T1 *spin-echo* y con supresión de la grasa e imágenes ponderadas en T2.

Para la realización del LD se aplicó una crema con lidocaína tópica al 1% sobre el pezón. Luego, a través de un dispositivo de aspiración, se intentó identificar los conductos con líquido. Si mediante esta técnica no se detectaban conductos, se introdujo un dilatador, previa colocación de anestesia tópica. Posteriormente el dilatador se reemplazó por un catéter de lavado, con inyección de 15 ml de solución salina en alícuotas de 2 a 3 ml, con masaje de la mama y recolección de líquido posterior luego de cada alícuota, hasta haber recolectado 10 ml de líquido.

### Resultados

Se incluyeron 41 pacientes para el rastreo, con una mediana de edad de 42.5 años. El 58.5% de los casos presentaban una mutación perjudicial en *BRCA1* o *BRCA2*. Las restantes presentaban un riesgo mayor al 10% de desarrollo de cáncer de mama a los 10 años según el modelo de Claus o tenían antecedentes familiares de importancia que indicaban un patrón de herencia autosómica dominante del alelo de susceptibilidad para este cáncer. Una de las pacientes incluidas tenía enfermedad de Cowden, la cual se documentó a partir de criterios clínicos, y 4 tenían variantes *BRCA* de significado desconocido. Doce pacientes (29.3%) presentaban antecedentes de cáncer de mama y 3 (7.3%), de neoplasia ovárica. Once casos (26.8%) habían sido sometidos a salpingooforectomía bilateral y 6 (14.6%) habían recibido tamoxifeno durante al menos 6 meses antes de su primera pesquisa o habían completado recientemente dos años o más de tratamiento con esta droga.

Cuarenta y una pacientes se sometieron a una ronda inicial de pesquisa con ECM, mamografía e IRM. Se hallaron imágenes anormales en 25 de los casos, lo que provocó la recomendación de IRM de seguimiento a los seis meses ( $n = 14$ ) o biopsia ( $n = 11$ ). De estas 25 pacientes, a la fecha, 16 se habían realizado IRM de seguimiento, sin biopsias; tres tenían antecedentes de

neoplasia en esa misma mama y una se había realizado lumpectomía. Una paciente tenía antecedentes de cáncer en la mama contralateral, el cual se trató con mastectomía.

Once de las pacientes estudiadas tuvieron IRM iniciales con imágenes anormales, por lo cual se recomendó la realización de biopsia. Una paciente portadora *BRCA1* tenía un carcinoma ductal *in situ* que pudo ser detectado por resonancia magnética y no por mamografía. Esta lesión se detectó en la mama izquierda y el examen histológico reveló la ausencia de carcinoma invasor. En esta paciente se realizó mastectomía bilateral (la mama derecha no mostró alteraciones patológicas y se removió profilácticamente). En tres de cuatro mujeres cuyos resultados de biopsia indicaron carcinoma *in situ* o lesiones de alto grado como cicatrices radiales e hiperplasia lobular atípica, fueron portadoras *BRCA1*. Ninguna de estas pacientes presentaba reducción en el riesgo por salpingooforectomía o tamoxifeno. En los casos con estas lesiones, se discutió la reducción en el riesgo con el empleo de tamoxifeno, pero esta opción no fue elegida por las pacientes. El valor predictivo positivo de las IRM mamarias al momento de la biopsia fue de 9.0% para el carcinoma *in situ* y de 27.3% para las cicatrices y la hiperplasia lobular. El LD, realizado en 38 mujeres, detectó 7 pacientes con atipias celulares, una de las cuales tenía mamografía e IRM normales; tres de los casos con atipias fueron portadoras de la mutación *BRCA*. Entre las pacientes con reducción en el riesgo por salpingooforectomía bilateral, la tasa de atipia detectada en el primer lavado fue del 33.3% (intervalo de confianza 95% 0-71%), mientras que el valor fue del 25% (intervalo de confianza 95% 6-44%) entre aquellas cuyo riesgo no se redujo por el tamoxifeno o por el procedimiento quirúrgico previo.

### Discusión

La investigación actual es, según el criterio de los autores, el primer estudio exhaustivo de pesquisa (aunque piloto) de ECM, mamografía, IRM y LD en una cohorte de alto riesgo. En 41 pacientes, se identificó carcinoma *in situ* de alto grado en una portadora de la mutación *BRCA1*, y diversas lesiones de riesgo elevado, como cicatrices radiales e hiperplasia lobular atípica. Todas estas lesiones (a excepción de una hiperplasia) se detectaron a través de la pesquisa con IRM, y no mediante mamografía.

En este estudio se observó además una menor tasa de detección de neoplasia y una tasa de falsos positivos más elevada en la búsqueda con resonancia magnética en comparación con otros informes previos. Esto puede ser resultado de diferencias en las poblaciones de pacientes con respecto al tipo de mutación y a la penetrancia con respecto a la reducción en el riesgo.

Resulta notable el hecho de que ninguna de las pacientes con neoplasias o informes de alto riesgo en la biopsia tuviera su riesgo reducido, y ninguna paciente con reducción previa tuvo biopsia con resultados de malignidad o de alto grado. Si esta tendencia continúa, confirmaría informes previos de que la salpingooforectomía y el tamoxifeno son protectores en pacientes con riesgo genético elevado para carcinoma de mama. Se necesita una muestra más grande para determinar el grado en el cual se beneficiarán diferentes subgrupos de pacientes con riesgo elevado con la pesquisa a través de IRM, y en particular, en las mujeres sometidas a salpingooforectomía o que reciben tamoxifeno.

El significado clínico de las lesiones de alto riesgo en pacientes con riesgo genético incrementado de cáncer de mama es desconocido. Los estudios histopatológicos realizados en la población general informan que el diagnóstico por biopsia de hiperplasia atípica está asociado con un incremento de 4.9 a 5.3 veces del riesgo relativo de cáncer de mama.



Este estudio preliminar, según los autores, sugiere que las IRM pueden identificar carcinoma mamario *in situ* y lesiones de riesgo alto que no pueden evidenciarse por el examen clínico o por la mamografía en una población de pacientes con riesgo alto y que el LD puede identificar células atípicas. El protocolo de estudio, aunque complejo, tiene el potencial de aportar respuestas a varias preguntas. Se requieren estudios de pesquiza más grandes para determinar qué subgrupos de mujeres con riesgo elevado se beneficiarán y si la identificación de lesiones malignas y de alto riesgo en un estadio precoz impactará sobre la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama.

## 5 - Frecuencia de los Síntomas de Cáncer de Ovario en Mujeres que Concurren a Centros de Atención Primaria

Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Washington School of Medicine, Seattle, EE.UU.

[Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics]

JAMA 291(22):2705-2712, Jun 2004

---

*Los síntomas más graves o más frecuentes que lo esperado y de aparición reciente justifican mayor investigación diagnóstica debido a que es más probable que se asocien tanto con masas ováricas benignas como malignas.*

---

### Introducción

El cáncer de ovario ha sido llamado el "asesino silencioso", debido a que se cree que los síntomas no aparecen hasta los estadios avanzados de la enfermedad, cuando las oportunidades de curación son escasas. Sin embargo, varios estudios retrospectivos indicaron que la mayoría de las pacientes presentan síntomas, si bien no necesariamente de naturaleza ginecológica. Esos estudios fueron criticados por el escaso número de pacientes incluidas y por los análisis retrospectivos utilizados para la recolección de los datos.

El objetivo del presente ensayo fue identificar la frecuencia, gravedad y duración de los síntomas asociados típicamente con el cáncer de ovario en una población de mujeres que se presentaron en centros de atención primaria. Las comparaciones se efectuaron con 128 pacientes con masas ováricas que fueron vigiladas por sus síntomas previamente a la cirugía, y antes de que se estableciera el diagnóstico de cáncer o tumor benigno.

### Material y métodos

A las participantes se les entregó una lista de 20 síntomas que están típicamente relacionados con el cáncer de ovario y que incluían dolor, dificultades para la alimentación, síntomas abdominales, vesicales, intestinales, menstruales, relacionados con el coito y constitucionales. Se les pidió que los evaluaran en una escala de gravedad de 5 puntos. Se recolectaron además datos sobre edad, raza, cantidad de partos, educación, antecedentes médicos y motivos para la visita clínica, durante un período de 6 meses.

Un segundo grupo de mujeres que habían sufrido cirugía para remover una masa pélvica u ovárica llenaron un formulario idéntico con respecto a los síntomas durante el año anterior.

Las correlaciones estadísticas se consideraron significativas con un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados

En los centros de atención primaria, 1 709 mujeres completaron la encuesta a lo largo del período de 6 meses. La edad media fue de 45 años y 430 de las pacientes efectuaron la visita para un examen general, 224 para mamografía y 1 055 por problemas concretos.

Entre las mujeres que se presentaron para atención primaria, 95% informaron por lo menos un síntoma en el último año. Los más comunes fueron dolor lumbar (60%), astenia (52%), dispepsia (37%), trastornos del tracto urinario (35%), constipación (33%) y dolor abdominal (28%). El número promedio de síntomas fue 4, y la gravedad promedio estuvo entre 2 y 3. En el 72% de los casos los síntomas se produjeron por lo menos 1 vez por mes.

Entre las 128 mujeres con masas pélvicas que completaron la encuesta de síntomas, 84 tenían lesiones benignas o tumores de bajo grado de malignidad. En las pacientes con enfermedad benigna la edad media fue de 55 años, y el 95% habían informado síntomas durante el año previo. El promedio de síntomas fue 4 y el promedio de síntomas recurrentes fue 2. En el grupo con neoplasias malignas la edad media fue de 55 años, y el 94% de las mujeres informaron síntomas durante el año anterior, con el 67% que habían tenido síntomas recurrentes. El promedio de síntomas fue 8 y el de síntomas recurrentes, 4.

### Comentario

Durante la última década, los esfuerzos de investigación se han centrado en los protocolos de detección y diagnóstico de cáncer de ovario en estadios tempranos. Desgraciadamente, alcanzar ese objetivo ha sido dificultoso y hasta el presente no se demostró que las estrategias de vigilancia o las pruebas de pesquiza sistemática hayan reducido la mortalidad debida a cáncer de ovario.

Dado que 80% a 90% de las mujeres que presentarán neoplasias de ovario no tienen antecedentes familiares de esa enfermedad y que la pesquiza en la población general todavía no es efectiva, es importante para las pacientes y para los médicos conocer los síntomas del cáncer de ovario para poder establecer el diagnóstico lo más rápidamente posible.

Teóricamente el diagnóstico precoz llevará a la detección del tumor en estadios tempranos, cuando la oportunidad de curación es significativamente mayor. Aun si ese diagnóstico precoz por medio de la sintomatología no produce la detección de la enfermedad en estadios tempranos, permitirá efectuar una óptima citorreducción en la enfermedad avanzada.

El presente estudio, al igual que otros previos, demuestra que con frecuencia se detectan síntomas en mujeres con cáncer de ovario: el 94% de las pacientes había tenido síntomas durante el año previo y el 67% había presentado síntomas recurrentes. Los síntomas informados con más frecuencia fueron distensión e incremento del tamaño abdominal, astenia, síntomas del tracto urinario y dolor pélvico o abdominal.

Las mujeres que se presentan para consulta en los centros de atención primaria tienen también frecuentemente síntomas que pueden ser relacionados con el cáncer de ovario. El 95% había presentado por lo menos 1 síntoma durante el año anterior y el 72% tenía síntomas recurrentes. A medida que la mujer envejece, casi todos los síntomas se hacen menos frecuentes y menos graves, lo que enfatiza la importancia de no atribuir los síntomas típicos del cáncer de ovario al proceso de envejecimiento.

Otro hecho que distingue a las mujeres con cáncer de ovario de aquéllas que no lo presentan, es la gravedad y la frecuencia de los síntomas. Comparadas con las mujeres en la población general, el dolor abdominal y pélvico, la distensión, la

constipación y el aumento del tamaño abdominal son significativamente más graves entre las pacientes con cáncer de ovario.

La duración de los síntomas es otro tema en el que se encontraron diferencias significativas en el presente ensayo, entre mujeres con neoplasias benignas o malignas, en comparación con las que se presentaron en los centros de atención primaria. En general, las mujeres con masas ováricas tenían síntomas con mediana de duración de 3 a 6 meses y aquellas que concurren a los centros de atención primaria por síndrome de colon irritable u otras enfermedades tenían síntomas con una mediana de duración de 12 meses a 2 años.

Otra diferencia importante entre las mujeres con cáncer de ovario y aquellas que no lo tenían fue el número de síntomas que experimentaron. En el presente ensayo, el promedio de síntomas entre las mujeres con cáncer de ovario fue 8, en comparación con 4 en la población de atención primaria, y los promedios de síntomas recurrentes fueron 4 y 2, respectivamente ( $p = 0.01$ ). También se encontraron diferencias significativas en el promedio de síntomas entre las mujeres con tumores benignos y las que presentaban neoplasias. El promedio de síntomas en las pacientes con tumores benignos fue 4, en comparación con 8 en las pacientes con cáncer de ovario, y el promedio de síntomas recurrentes fue 2 en comparación con 4, respectivamente.

Mientras que el presente estudio comprobó que las mujeres que concurrían a centros de atención primaria con frecuencia tenían síntomas difusos que podían estar asociados con cáncer de ovario, la diferencia importante fue que esos síntomas eran menos graves y menos frecuentes cuando se compararon con los de las pacientes que padecían cáncer de ovario. Típicamente, los síntomas aparecen 2 o 3 veces por mes y están frecuentemente asociados con las menstruaciones, lo que podría explicar por qué esos síntomas difusos comienzan a ser menos comunes y frecuentes a medida que la mujer envejece. Además, las mujeres con cáncer de ovario presentan síntomas de reciente aparición y múltiples manifestaciones que coexisten.

El estudio agrega mayor evidencia, concluyen los autores, de que el cáncer de ovario no es una enfermedad silenciosa. Es importante enfatizar que la mayoría de las pacientes que presentaron síntomas de la lista de 20 trastornos estudiados no tenían cáncer de ovario. Sin embargo, este estudio inicial brinda mayor definición de los síntomas típicamente asociados, agregan, con el cáncer de ovario y proporciona información de valor tanto para las mujeres como para sus médicos. Los síntomas más graves, más frecuentes que lo esperado y de más reciente aparición justifican mayor investigación diagnóstica. Es más probable que esos síntomas se asocien con masas ováricas, muchas de las cuales pueden ser malignas.

## 6 - ¿La Nutrición Materna durante el Embarazo y el Peso de Nacimiento Influyen en los Niveles de Factores de Riesgo de Enfermedad Coronaria Durante la Vida Adulta?

Huxley RR y Neil HA

Institute for International Health, University of Sydney, New South Wales, Australia

*[Does Maternal Nutrition in Pregnancy and Birth Weight Influence Levels of CHD Risk Factors in Adult Life?]*

**British Journal of Nutrition** 91(3):459-468, Mar 2004

---

*Los resultados del presente estudio no proporcionan evidencia que apoye la hipótesis de que el peso de nacimiento o la nutrición materna durante el embarazo se asocien con factores de riesgo para la enfermedad coronaria durante la vida adulta.*

---

### Introducción

Durante los últimos 20 años se ha acumulado evidencia proveniente de estudios epidemiológicos en animales y en seres humanos en apoyo de las hipótesis de orígenes fetales, las que proponen que la nutrición fetal y materna subóptima pueden tener impacto profundo y sostenido sobre la salud de las personas en la vida adulta. Muchos de los datos que apoyan estas hipótesis derivan de estudios de cohortes retrospectivos que informan la asociación entre bajo peso de nacimiento, utilizado como marcador indirecto de nutrición materna y fetal deficiente con niveles aumentados de enfermedad coronaria y sus factores de riesgo asociados en los adultos.

Si bien muchos estudios publicados relacionan el impacto del estado de la nutrición materna sobre la edad gestacional, el peso de nacimiento y otras mediciones de crecimiento fetal se conoce mucho menos acerca del posible impacto de la dieta materna durante el embarazo, sobre la salud de los descendientes en la vida adulta. Los datos disponibles, comentan los autores, provienen fundamentalmente de un pequeño número de estudios ecológicos y observacionales, apoyados por la evidencia proporcionada por ensayos de manipulación dietaria animal durante la gestación.

### Material y métodos

Entre abril y agosto de 1942 y marzo y agosto de 1944, se realizó en Oxfordshire, Reino Unido, el *Oxford Nutrition Survey* que incluyó dos grupos de mujeres embarazadas que fueron seguidas hasta después del parto. El primer grupo estuvo integrado por 120 mujeres embarazadas que estaban en el tercer trimestre de gestación; el segundo grupo incluyó 253 mujeres gestantes en distintas etapas del embarazo (14% en el primer trimestre, 44% en el segundo y 42% en el tercero). Se registró el peso de nacimiento, la clase social de los padres y los indicadores medioambientales durante las etapas tempranas de la vida en formularios de informes de casos. Además, se determinaron las concentraciones plasmáticas de marcadores bioquímicos de nutrición materna, como hemoglobina, recuento de eritrocitos, proteínas, vitaminas A y C, fosfatasas y tiamina. Entre los 373 partos se observaron 361 nacidos vivos y 12 mortinatos.

Entre los descendientes se pudo evaluar a 137 individuos que continuaban residiendo en el Reino Unido. Los participantes fueron invitados a concurrir a una institución para su evaluación clínica, allí se les efectuó una prueba de tolerancia oral a la glucosa, se les extrajeron 15 ml de sangre venosa en ayunas y 3



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

muestras consecutivas de la primera emisión de orina de la mañana.

Las variables estadísticas independientes se consideraron predictoras de la variable dependiente, si alcanzaban significación con un valor de  $p < 0.05$  en los modelos de regresión.

## Resultados

Para el presente estudio de seguimiento se rastrearon e incluyeron 137 descendientes cuyas madres habían participado en el *Oxford Nutrition Survey*. Los análisis de la información bioquímica recolectada durante esa época indicaron que una gran cantidad de esas mujeres tenían recuentos de eritrocitos e índices por debajo de los valores normales esperados para las mujeres embarazadas, lo que sugiere una posible deficiencia dietaria en la ingesta de hierro. De igual manera, más de la mitad de las mujeres tenían concentraciones de fosfatasas fuera de los valores normales de referencia, lo que podría indicar posible deficiencia de calcio y vitamina D.

No se encontraron evidencias estadísticas que sugirieran diferencias de clase social entre los participantes del estudio actual (la mayoría tenía un nivel socioeconómico elevado), la edad media fue de 55.4 años, 60 eran varones y 77 mujeres, y 1/3 de los hombres y 1/5 de las mujeres eran fumadores.

La información sobre el peso medio de nacimiento estuvo disponible en el 96% de los participantes y fue de 3 293 gramos. En los análisis univariados, el peso de nacimiento se correlacionó positivamente con los niveles maternos de riboflavina, el número de partos de la madre, y con el índice entre niños y adultos en la casa, y se asoció en forma negativa con la concentración de hemoglobina materna.

Se les efectuó la prueba de tolerancia oral a la glucosa a 94 individuos, 2 personas diabéticas fueron excluidas del análisis. En los exámenes univariados, ninguna evidencia sugirió que el peso de nacimiento estuviera relacionado con los niveles de glucosa plasmática a los 0, 30 o 120 minutos después de una carga de glucosa.

La determinación de los componentes del perfil lipídico en ayunas se analizó en 92 individuos, y el peso de nacimiento tampoco se correlacionó con ese perfil lipídico. Además, en los análisis univariados el peso de nacimiento no tuvo correlación con las concentraciones en ayunas de cortisol, leptina, fibrinógeno o el índice entre la albúmina y las globulinas entre esos individuos.

## Discusión

El presente estudio proporcionó una oportunidad inusual de investigar el posible impacto de los marcadores bioquímicos de la dieta materna en el embarazo, sobre el perfil de riesgo para la enfermedad coronaria en los descendientes adultos. Los hallazgos globales de esta cohorte de estudio de hombres y mujeres de mediana edad nacidos durante la Segunda Guerra Mundial proporcionan apoyo limitado para la hipótesis de que el peso de nacimiento y la nutrición materna durante el embarazo se asocian con niveles de factores de riesgo fisiológico en la vida adulta. Además, la evidencia fue escasa para sugerir que los componentes individuales de la dieta materna, junto con el medio ambiente uterino puedan afectar el peso de nacimiento. Estos datos concuerdan con la evidencia proveniente de las revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados con intervenciones dietarias en el embarazo, las que en su conjunto sugieren que sólo la suplementación con proteínas tiene beneficio significativo, pero moderado, sobre el peso de nacimiento.

En el presente ensayo de seguimiento, el peso de nacimiento no se relacionó con los valores de glucosa en ayunas, proinsulina e insulina, lo que confronta con algunos informes previos de asociaciones inversas entre el peso de nacimiento y las mediciones más tardías de tolerancia a la glucosa. No se encontró tampoco ninguna relación entre el peso de nacimiento y los componentes del perfil lipídico, hallazgo que resulta controvertido con otros provenientes de estudios publicados previamente.

Una gran cantidad de mujeres embarazadas durante la guerra, cuyos descendientes participaron en este ensayo de seguimiento, se encontraban en el límite de presentar anemia y posible deficiencia de calcio, pero en general sus ingestas de proteínas y de las distintas vitaminas era adecuada. No se encontró evidencia

a partir del estudio de los descendientes adultos, de que ninguno de los marcadores bioquímicos de la nutrición materna estuvieran asociados con subsecuentes factores de riesgo fisiológico, hallazgo que plantea una controversia con estudios previos, que sugerían que la anemia materna se relacionaba con el aumento de la presión sanguínea entre los descendientes.

La principal limitación del presente estudio, comentan los autores, es el pequeño tamaño de la muestra, lo que produce baja potencia estadística y posible selección e inclusión de factores de confusión estadística, debido en parte a las dificultades para identificar y encontrar individuos que tuvieran más de 50 años de edad. Debe haber habido también mayor posibilidad de participación de los individuos más sanos que aceptaron formar parte del ensayo, el llamado "efecto de voluntario sano", lo que es sugerido por un exceso de representación de participantes provenientes de las clases sociales más altas. Estas limitaciones no son específicas del presente ensayo y es probable que sean compartidas por estudios históricos de cohortes similares que hayan intentado examinar los orígenes de las enfermedades de la adultez en etapas tempranas de la vida.

Los autores concluyen que se encontró escasa evidencia que apoye la hipótesis de que la nutrición materna durante el embarazo y el peso de nacimiento sean determinantes de los factores de riesgo para la enfermedad coronaria entre los descendientes adultos. Si bien estos hallazgos se contraponen con la mayoría de los estudios publicados, que informan asociaciones entre peso de nacimiento y enfermedades posteriores, recientemente se examinó la influencia de los sesgos de publicación en esas asociaciones y se demostró que son un contribuyente importante para la estimación de la relación inversa entre el peso de nacimiento y la presión arterial subsecuente. Es por lo tanto posible, agregan, que los hallazgos negativos informados en el presente ensayo, no se deban solamente a la potencia estadística limitada y a la selección de factores de confusión, sino que reflejen la falta de cualquier asociación real entre la nutrición materna y el peso de nacimiento con la salud cardiovascular en etapas posteriores de la vida.

## 7 - Actividad de las Metaloproteinasas de la Matriz en Biopsias del Lecho Placentario del Primer Trimestre en Embarazos Complicados y No Complicados

Huisman M, Timmer A, Zeinstra M y colaboradores

Departments of Obstetrics and Gynaecology; Pathology and Laboratory Medicine, University Hospital Groningen, Países Bajos

*[Matrix-Metalloproteinase Activity in First Trimester Placental Bed Biopsies in Further Complicated and Uncomplicated Pregnancies]*

Placenta 25(4):253-258, Abr 2004

---

*Este estudio confirma la presencia de metaloproteinasas de la matriz 2 y 9 en biopsias del lecho placentario durante el primer trimestre del embarazo, pero no apoya el concepto actual de deterioro en su actividad en el periodo inicial del embarazo.*

---

## Introducción

La disfunción placentaria puede ser explicada en parte por la falta de adaptación de las arterias uterinas espiraladas, por la

invasión inadecuada del trofoblasto y por el deterioro en la implantación. Esta invasión de citotrofoblastos está regulada principalmente por la secreción de proteasas, y en particular de las metaloproteinasas de la matriz (MMP). Estas son una familia de enzimas que tienen requerimientos de zinc y que desempeñan un papel principal tanto en procesos normales como patológicos. Las MMP pueden dividirse en cuatro grupos: colagenasas, gelatinasas o colagenasas de tipo IV, estromelinasas y metaloproteinasas de matriz.

Se cree que las aberraciones en la actividad de las MMP durante el periodo inicial del embarazo desempeñan un papel en la fisiopatología de enfermedades asociadas con el embarazo como la preeclampsia (PE) y el retardo del crecimiento intrauterino (RCIU). Sin embargo, no se ha detectado una relación directa. Debido a esto los investigadores formularon la hipótesis de que la actividad de las MMP en la decidua está comprometida en el primer trimestre del embarazo, que se complicará más tardíamente con trastornos de tipo hipertensivo o retardo del crecimiento.

### Materiales y métodos

Por vía vaginal se realizó la toma de muestra de vellosidades coriónicas entre la décima y la duodécima semanas de gestación en 700 pacientes. La toma de muestra se efectuó principalmente por la edad materna o por el riesgo de síndrome de Down. Se separó la decidua de las vellosidades y se conservó a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta la realización de procesamientos adicionales.

De esas 700 muestras, se realizó una selección de 13 gestaciones que fueron complicadas por trastornos hipertensivos como PE, síndrome HELLP o RCIU.

Cada uno de los casos fue igualado con dos controles de acuerdo con la edad materna, el número de gestaciones y a la edad gestacional al momento de la toma de muestras.

La presencia de MMP se determinó mediante electroforesis sobre gel, empleando un gel de poliacrilamida al 10%. Posteriormente se realizó electroforesis en una cámara fría a  $4^{\circ}\text{C}$  y su incubación. Luego de la tinción con *Coomassie Blue*, la actividad proteolítica se evidenció por la presencia de zonas claras en un fondo azul oscuro, lo que indicó la lisis del gel.

Se efectuó además una técnica inmunohistoquímica para la detección de MMP-2, MMP-9 y citoqueratina 7. Para determinar la actividad de las MMP-1, 2, 3, 8, 9 y 13 se empleó un ensayo de captura enzimática específico.

### Resultados

El examen microscópico de los tejidos teñidos con hematoxilina-eosina demostró la presencia de células de la decidua. La tinción para citoqueratina 7 reveló una reacción positiva en 19 de las 39 muestras analizadas; 15 tuvieron un puntaje "+" y 3, "++" para la cantidad de trofoblasto en el tejido. Estas muestras positivas provinieron de casos y de controles y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de trastornos hipertensivos, RCIU y controles. Mediante el empleo de electroforesis sobre gel en 4 muestras al azar se observaron dos bandas de 72 kD y de 90 kD, correspondientes a la proMMP-2 y proMMP-9, respectivamente. Estas bandas se pudieron demostrar también con un mínimo de 25  $\mu\text{g}$  de sustrato, lo que se correspondió con 1  $\mu\text{g}$  de proteínas. El ensayo para la actividad de las diferentes MMP se realizó primero en un subgrupo de muestras de ambos grupos (embarazos complicados  $n = 4$  y no complicados con igual número de muestras) y no se pudo medir actividad de las MMP-1, 3, 8 y 13.

En el caso de la MMP-2, la concentración total se detectó en una gama que varió desde 0.4 a 12.0 U/ $\mu\text{l}$ . Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas entre las gestaciones complicadas y sus controles. Se detectó actividad total de MMP-9 en 6 de las 39 muestras, con valores que oscilaron entre 1.4 a 26.7 U/ $\mu\text{l}$ . Al comparar los resultados para los puntajes de citoqueratina 7 y la actividad de MMP-2 o de MMP-9 total para los casos y sus controles, no se pudo hallar relación entre unos y otros.

La inmunohistoquímica para MMP-2 y MMP-9 de dos muestras

seleccionadas mostró una clara tinción para MMP-2 en el caso de una gran actividad para MMP-2 en el ensayo. Se pudo ver la tinción de las células de la decidua y la del trofoblasto. La actividad de MMP-9 fue baja en ambas muestras, pero en aquella en la cual el trofoblasto fue abundante, la tinción para esta MMP fue intensa. La menor tinción para MMP-2 se relacionó con una menor actividad.

En comparación con los embarazos complicados, no se pudieron demostrar diferencias significativas.

### Discusión

Una característica esencial de la placentación humana es la interacción entre el trofoblasto invasor con la vasculatura uterina.

A partir de los resultados de esta investigación, los autores señalan que entre la décima y la duodécima semana del embarazo, ya se pueden detectar la MMP-2 y la MMP-9 en muestras deciduales. Al igual que lo hallado por otros investigadores, se estableció la expresión de ambas metaloproteínas en las células deciduales y en el trofoblasto extravelsitario.

En vistas de las diferencias descritas en el tercer trimestre y el supuesto papel de las MMP en el periodo temprano del embarazo es notable que no se hallaran diferencias entre los casos y los controles. Sin embargo, es necesario tener en cuenta diversos factores. En primer lugar, puede ser que el área más importante para la acción de las MMP sea a nivel de la superficie celular y las actividades en los homogenatos de los tejidos no sean informativas. También es posible que, aunque las proMMP-2 y proMMP-9 están presentes y la actividad total pueda medirse, no discriminan entre embarazos complicados y normales. Estos resultados son diferentes de los hallados en embarazos en el tercer trimestre, en los cuales sí se hallaron diferencias. Puede ser demasiado temprano en la gestación para detectar diferencias en la actividad MMP en la decidua. Una tercera posibilidad es que la actividad de las MMP en las células deciduales no esté comprometida en los embarazos complicados, pero sí en las células del trofoblasto, como lo observado en la placenta a término. Sin embargo, no hay diferencias en la relación entre la presencia de trofoblasto y la actividad de la MMP-9 en esta serie de casos en comparación con los controles, aunque sí se evidenció una intensa expresión de la MMP-9 mediante inmunohistoquímica en presencia de trofoblasto abundante.

Finalmente, la actividad de las MMP es un equilibrio entre las proMMP con sus inhibidores y activadores. Aunque la medición de la actividad total de las MMP puede no diferir, es posible que haya tenido lugar un cambio en el equilibrio de la actividad en las células trofoblásticas hacia la decidua o viceversa, en embarazos complicados.

Los autores concluyen que este estudio no apoya el concepto actual de deterioro en la actividad de las MMP en el embarazo temprano en aquellas gestaciones que se complican en un tiempo posterior.

