

### USO DE MICROARRAYS MICROARRAYS: NUEVA HERRAMIENTA DIAGNOSTICA

DR. JUAN GARBERI

#### GENERALIDADES

Los cambios genéticos involucrados en el cáncer resultan en proteínas alteradas que interrumpen la red de comunicación de la célula. En el cáncer, las proteínas alteradas a lo largo de muchos mecanismos diferentes causan que las señales sean confusas, interceptadas, amplificadas o dirigidas erráticamente. Estos cambios secuestran lo que una vez era una comunicación normal y la utilizan para lograr alcanzar un crecimiento tumoral descontrolado.

El reto para la detección, el diagnóstico y tratamiento del cáncer es localizar a los genes y a las proteínas mutadas que modifican la comunicación en las células que fueron una vez normales. Esto requiere el abrir la célula y el analizar las biomoléculas dentro de ella. El éxito del diagnóstico molecular se halla en determinar los patrones de expresión de los genes activos en el cáncer y separarlos de todos los otros presentes en las células sanas.

La genómica, (estudio de los genes de un organismo, su expresión y regulación) conjuntamente con la proteómica (estudio de los productos de los genes del organismo, las proteínas) y la metabólica ( estudio de la interacción de los distintas proteínas y sus productos) son áreas de la biología molecular que nos permitieron entender muchos de los mecanismos involucrados en la generación de las células cancerosas.

Los microarreglos (*micromatrices, o DNA microarrays*) de ADN, algunas veces conocidos como “chips de genes”, nos permiten “observar” la expresión de cientos o miles de genes todos al mismo tiempo. En cualquier momento dado en cada célula del cuerpo, miles de genes diferentes están activos. Hasta hace poco no había sido posible capturar y comparar los patrones de expresión de genes presentes en diferentes células de alguna manera sistemática. Los microarreglos de ADN permiten la comparación de miles de genes que pueden ser medidos simultáneamente y la información ganada utilizando estos arreglos está cambiando dramáticamente las decisiones sobre el tratamiento del cáncer, ya sea en la clasificación terapéutica de los tumores como en el manejo de las dosis y tipos de medicamentos a utilizar en cada paciente, puesto que la forma de metabolización del mismo depende del fondo genético de cada individuo.

La funcionalidad de los productos de los genes, las proteínas, no solo depende de su estructura codificante sino también de la manera que se construyen, generando una diversidad tan grande que para entender en profundidad su funcionamiento se requiere del estudio masivo de las mismas mediante las nuevas técnicas de la proteómica. De esta manera es factible entender los puntos clave donde atacar para cortar la comunicación defectuosa que se establece en las células cancerosas y desarrollar nuevos medicamentos mas eficientes para el tratamiento de la enfermedad.

Un método nuevo que permite minimizar el daño celular y capturar los patrones de proteínas precisos en las células cancerosas y normales es la microdissección mediante captura con láser (*LCM*, por sus iniciales en inglés). En la misma un haz de láser de baja energía y una película especial de transferencia se utiliza para llevar una célula deseada fuera de la sección de tejido, dejando todas las células no deseadas. Se pueden entonces recolectar todas las proteínas que estaban presentes en las células seleccionadas, mapear el patrón de proteínas y almacenar la información en una base de datos de computadora.

Finalmente, sin la bioinformática, la aplicación de métodos informáticos sobre sistemas de cómputo y tratamiento de la información obtenida de las técnicas antes mencionadas, no hubiera sido posible acceder a los actuales conocimientos sobre la fisiopatología del cancer. Una de las principales aplicaciones de la bioinformática ha sido la traducción de los datos obtenidos en forma inteligibles y el almacenamiento de tales conocimientos en herramientas como las bases de datos, directorios web, etc.

## “MICROARRAYS Y NUEVOS TARGETS EN TH”

DR. SEBASTIAN MIRKIN

En el año 2002 el comité encargado de monitorizar la seguridad del estudio Women's Health Initiative decidió detener en forma prematura dicho estudio.<sup>1</sup> Múltiples preguntas aún se encuentran sin respuesta; cuál es el efecto de la TH en el riesgo de padecer cáncer de mama en las mujeres post-menopáusicas?, cuál es la dosis adecuada para tratar los síntomas asociados con la menopausia?, es tiempo de cambiar de estrategia en el tratamiento de la menopausia?, debe abandonarse el uso de progestagenos en la TH?

La tecnología genómica permite especular sobre estas importantes preguntas. Estudios realizados “*in vitro*” utilizando diferentes líneas celulares de cáncer de mama, permitieron conocer el efecto de diferentes progestagenos, 17 $\beta$ -estradiol, tibolona y varios SERMs en el tejido mamario. Para la realización de estos experimentos fueron seleccionados más de 1000 genes relacionados con la oncogénesis mamaria, proliferación celular y angiogénesis.<sup>2</sup>

El sangrado endometrial irregular es la principal causa de abandono de la TH. Estudios geonómicos y proteómicos permitieron conocer el efecto de diferentes esteroides en células endometriales cultivadas “*in vitro*”. Se ha especulado que aquellas terapias con alta incidencia de sangrado endometrial estimulan genes pro-angiogénicos, mientras que otras terapias como los SERMs, STEAR o TSEC, que poseen un efecto antian-giogénico en el endometrio, poseen una baja tasa de sangrado.<sup>3-5</sup>

Los “Complejos Estrogénico Tejido Específicos” (TSECs) son una novedosa alternativa para el tratamiento de los síntomas asociados con la menopausia y la prevención de osteoporosis. Cada TSECs posee un diferente perfil génico en los diversos tejidos. Estas diferencias a nivel transcripcional podrían predecir el efecto de estos compuestos al ser utilizados en la práctica clínica.<sup>6</sup>

### Referencias:

- 1) **Rossov JE. et al.** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-33.
- 2) **Mirkin S et al.** Differential genomic and proteomic profile of tibolone, medroxyprogesterone acetate and estradiol in breast cancer cell, in vitro. Menopause 2004; 11:658.
- 3) **Mirkin S et al.** Hormone therapy and endometrial angiogenesis. Climacteric. 2003;6:273-7.
- 4) **Mirkin S.** Microarray analysis of genes related with angiogenesis in human endometrial cells treated with Delta 4 tibolone in comparison with medroxyprogesterone acetate. Menopause 2005; 12: 786.
- 5) **Mirkin S.** Microarray analysis of gene expression profile in human endometrial cells treated with synthetic progestins, in vitro. Menopause 2004; 11:658.
- 6) **Mirkin S.** Tissue Selective Estrogen Complexes (TSEC) Symposium. The Latin America Federation of Societies of Climacteric and Menopause (FLASCYM) Meeting, 19th October 2007, Quito, Ecuador

---

## MICROARRAYS Y NUEVOS TARGETS EN ANTICOCEPCION

DR. SEBASTIAN MIRKIN

En el año 2025, 2.500 millones de mujeres serán potenciales usuarias de métodos anticonceptivos.<sup>1</sup> Sin embargo, una gran parte de la población no tendrá sus necesidades anticonceptivas cubiertas. Una alta tasa de embarazos no deseados será la consecuencia. El número de muertes por embarazos no deseados se encuentra en crecimiento. Se calcula que anualmente más de 100.000 mujeres mueren como consecuencia de complicaciones de estos embarazos. En su mayoría, se deben a abortos realizados en forma insegura.<sup>2</sup>

Actualmente no existen suficientes opciones anticonceptivas necesarias para las varias etapas de la vida reproductiva de las usuarias/os. El Instituto de Medicina Desarrollo e Investigación en Contracepción recomienda el desarrollo de nuevos métodos anticonceptivos utilizando biología molecular.<sup>3-4</sup>

El uso de ADN microarray permite investigar la expresión de miles de genes en forma simultánea en diferentes tejidos. La utilización de tecnología de microarray facilita la identificación de grupos de genes que están íntimamente relacionados con diferentes procesos fisiológicos. El proceso de implantación embrionaria requiere una sincronización entre el desarrollo embrionario y la formación de la ventana de implantación en el endometrio.<sup>5</sup>

Estudios de microarray realizados en tejido endometrial permitieron identificar grupos de genes íntimamente relacionados con la formación de la ventana implantatoria endometrial.<sup>5,6</sup> Se ha especulado que la interrupción en la transcripción de estos genes resultaría en el bloqueo de la implantación embrionaria y esto permitiría el desarrollo de métodos post-cóitales para uso femenino.<sup>7-9</sup>

#### Referencias:

- 1) **Population Reference Bureau Staff**, Transitions in world population, *Popul Bull* (2004), pp. 1–43.
- 2) **Nass S, Strauss J**. New frontiers in contraceptive research: a blueprint for action. Washington (DC) Institute of Medicine National Academy Press; 2004.
- 3) **Harrison PF, Rosenfield A**. Contraceptive research and development: looking to the future. Washington (DC) Institute of Medicine. National Academy Press; 1996.
- 4) **Mirkin S**. Futuro de la Anticoncepción. En Tratado de Anticoncepción. Barbatto WE y Charalambopoulos JT editors. Editorial Corpus, 2005.
- 5) **Mirkin S et al**. In search of candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation. *Hum Reprod*. 2005;20:2104-17.
- 6) **Mirkin S et al**. Gene expression profiles and structural/functional features of the peri-implantation endometrium in natural and gonadotropin-stimulated cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5742-52.
- 7) **Nie G et al**. Identification of novel endometrial targets for contraception. *Contraception*. 2005 Apr;71(4):272-81.
- 8) **Sharkey AM et al**. Novel antiangiogenic agents for use in contraception. *Contraception*. 2005 Apr;71(4):263-71.
- 9) **Mirkin S**. Identification of novel endometrial targets for contraception using microarray technology. European Congress of Contraception, Istanbul, Turkey, May 2006.

---

## TERAPEUTICA PERSONALIZADA EN ONCOLOGIA: UNA NUEVA FORMA DE TRATAR?

DR. PEDRO M. POLITI

Las sistemáticas para la selección terapéutica frecuentemente empleadas en Oncología están recibiendo – con cierta demora – el impacto de la revolución conceptual derivada del Proyecto Genoma Humano. Hasta no hace mucho tiempo, la expectativa de individualización terapéutica más adelantada tomaba en cuenta el diagnóstico histopatológico, con alguna información sobre el patrón de expresión de antígenos en la célula tumoral derivado de la inmunomarcación, la extensión de la enfermedad en base a la clínica, los estudios por imágenes, datos de laboratorio clínico y patológico, y el estado clínico del paciente con sus patologías asociadas, más – infrecuentemente – consideraciones de la posición subjetiva del paciente. Actualmente, y por primera vez en la historia de la Medicina, existe la posibilidad de tener a disposición un fragmento selecto del mapa genético de la neoplasia en cuestión. Tal información puede develar mecanismos biológicos implicados en la proliferación tumoral, invasión, metástasis, respuesta a diversas terapias, y pronóstico. Se trata de un largo proceso que probablemente tome varias décadas.

La magnitud de la información producida por las tecnologías de microarrays requiere un formidable soporte computacional, y pone de relieve la continua necesidad de investigadores sagaces que puedan destilar los elementos críticos, de entre un gigantesco laberinto de datos crudos. La cosecha potencial de avances se centra en principio en las siguientes áreas:

## 1. Taxonomía genético-molecular de la enfermedad maligna – Refinamiento diagnóstico

Delinear en forma precisa el mapa genético-molecular de una neoplasia permite y permitirá, en primer lugar, un refinamiento del proceso diagnóstico, y una reclasificación en grupos clínico-moleculares más homogéneos en cuanto a biología, historia natural, terapéutica y pronóstico.

## 2. Poderoso impulso al proceso de desarrollo de nuevas terapias

Con un rápido cálculo, siendo el cáncer un conjunto heterogéneo de enfermedades de etiología frecuentemente multigénica, es dable pensar que para 200 neoplasias malignas humanas, con 5-10 genes importantes cada una, es probable que se desarrollen unos 3-5 fármacos dirigidos al blanco molecular definido por cada gen. Si cada cascada de señalización celular identificada como clave – por ej, oncogenes – exhibiera solamente 3-5 niveles (ej, receptores, enzimas), tendríamos un número fascinante de nuevos productos potenciales en investigación. Esta consideración da una medida de la expectativa de desarrollo y eventual aprobación de nuevas drogas basadas en la Biología Molecular por las próximas décadas.

Adicionalmente, la posibilidad de dirigir la evaluación clínica de un fármaco en investigación hacia los pacientes con mayores probabilidades de responder sería una enorme ventaja.

## 3. Selección racional de la terapia. Predicción de probabilidad de respuesta

Los pacientes cuyo tumor no exhiba el blanco molecular no serán expuestos a la toxicidad e inconvenientes de un tratamiento con baja o nula probabilidad de beneficiarlos clínicamente. Como contrapartida, aquellos pacientes cuyo tumor exhiba el perfil más adecuado para un resultado favorable podrán acceder a la terapia adecuada con mayor confianza.

## 4. Predicción de toxicidad grave o letal

La identificación de polimorfismos genéticos que afecten la capacidad de detoxificación de los fármacos considerados a priori para un paciente individual permitiría identificar aquellos pacientes en alto riesgo de presentar toxicidad inaceptable. Tres tests se hallan disponibles en nuestro medio, para detectar polimorfismos críticos en la detoxificación de fluoropirimidinas, irinotecan, y mercaptopurina: respectivamente, tests farmacogenéticos de DPD, UGT 1 A1 y TPMT.

## 5. Reducción de un componente del riesgo médico-legal

La disponibilidad de tests (farmacogenéticos) que identifiquen pacientes con polimorfismos de alto riesgo de toxicidad grave o letal permite la puesta en marcha de medidas preventivas o correctivas (modificación de droga o de esquema, protección especial).

## 6. Caracterización de polimorfismos genéticos regionales

Las diferencias genéticas (polimorfismos) regionales en el perfil de enfermedad, respuesta a fármacos y otros elementos clave no han sido estudiadas, y mucho menos en nuestro medio.

Un escenario de profundos cambios, cuyo desafío será la accesibilidad.

---

# NUEVOS BLANCOS MOLECULARES Y MICROARRAYS. SU UTILIDAD EN CANCER DE MAMA

DR. PEDRO M. POLITI

La Biología Molecular y los recientes avances en la exploración del genoma humano han traído aparejados profundos cambios en la comprensión de numerosas enfermedades, malignas o no. La aplicación de estas tecnologías se abre paso hacia la práctica cotidiana de la Oncología, especialmente en el manejo de pacientes con cáncer de mama. En primer lugar, está cambiando la taxonomía de la enfermedad. Los criterios clínicos y morfológicos convencionales (tamaño tumoral, compromiso ganglionar, edad, status menopáusico) conforman grupos con heterogeneidad pronóstica y de respuesta terapéutica, pero la nueva capacidad de reconocer subgrupos definidos por su perfil molecular, con curso clínico similar.

La identificación de blancos moleculares explotables terapéuticamente es otra consecuencia delinear el mapa genético y las relaciones inter-genes que sostienen la proliferación tumoral, de-diferenciación, invasión y

metástasis. La selección racional de terapias molecularmente dirigidas depende de la identificación correcta de la presencia o ausencia del blanco molecular en el tejido tumoral de la paciente. Simultáneamente, al ofrecerse solamente a pacientes cuyo tumor expresa el blanco molecular, la expectativa de eficacia se incrementa – hecho que puede optimizar sustancialmente el desarrollo clínico de nuevas terapias dirigidas a determinado blanco molecular.

La decisión de recomendar quimioterapia post-operatoria (adyuvante) a una paciente con cáncer de mama en etapa precoz depende de la estimación de riesgo de recaída y metástasis a 5, 10 y más años, de la condición clínica de la paciente, incluidas patologías asociadas, edad, status funcional, de las alternativas terapéutica disponibles, y del balance entre riesgos y beneficios. En este contexto, la técnica de microarrays ha permitido identificar subgrupos molecularmente definidos con mayor riesgo de recaída a distancia (metastásica), con una muy precisa capacidad de separación de otros subgrupos de bajo riesgo de recaída (*van 't Veer LJ. Nature 2002; 415:530*). Entre diversas plataformas estudiadas respecto de su correlación clínico-molecular, la FDA aprobó en febrero 2007 el estudio de microarrays desarrollado por un grupo académico holandés, bajo la categoría de “test diagnóstico in vitro”, con el nombre comercial Mammaprin. Requiere muestras de tumor fresco, y analiza unos 70 genes previamente seleccionados por su relevancia biológica en cáncer mamario, de modo de estimar la probabilidad de recaída. La validación clínica se efectuó en 295 mujeres menores de 61 años, con cáncer mamario precoz (estadios I y II), con un tamaño tumoral inferior a 5 cm (*van de Vijver MJ. N Engl J Med 2002; 347: 1999*) Esta y otras plataformas de microarrays (ver *Fang C. N Engl J Med 2006; 355 :560*) ofrecen una notable capacidad de discriminar confiablemente entre grupos de alto y bajo riesgo de recaída sistémica. La tasa de sobrevida sin metástasis a 10 años con un perfil genético favorable fue de 85.2% versus 50.6% para el grupo desfavorable, con el empleo del test de microarray holandés. La búsqueda de genes de valor pronóstico se halla realmente en sus inicios, y es dable esperar importantes progresos en este campo. En particular, se abre la posibilidad de desarrollos locales en base a características propias del perfil genético de las pacientes argentinas.

Un grupo de pacientes que muy probablemente derivaría importantes beneficios de este abordaje genético-molecular es el hoy denominado “triple-negativo” (negativo para receptores estrogénicos y progestínicos, y para el oncogen her2/neu). Con solamente inmunomarcación que incluye perfil de expresión de citoquinas y receptores a factores de crecimiento (EGFR) se ha identificado un subgrupo símil-basal y otro no-basal con alteraciones en genes de reparación del daño al ADN. Esta subclasificación tendría importancia en la predicción de la eficacia de la quimioterapia adyuvante con antraciclinas en este grupo de pacientes (Conforti R. *Ann Oncol. 2007;18:1477*).

En resumen, la perspectiva abierta por los estudios de microarrays en cáncer de mama es mucho más amplia que la decisión sobre si utilizar o no una plataforma comercialmente disponible para refinar la estimación pronóstica. Las implicancias son enormes, tanto para la mejor comprensión de la maquinaria biológica en cada subgrupo de la enfermedad, como para guiar el proceso de desarrollo de nuevas terapias molecularmente dirigidas para diversos subgrupos genético-moleculares (terapia “individualizada”), especialmente para quienes actualmente tienen opciones terapéuticas más restringidas.

---

## **CURSO PRECONGRESO: ACTUALIZACION EN EL MANEJO DE AMENORREAS AMENORREA FUNCIONAL POR ESTRES (AFH)**

DRA NORA MOSES

Se describen tres tipos de Amenorrea Funcional Hipotalámica con una incidencia del 30-35% de las Amenorreas 2darias

- 1-relacionadas con algún trastorno de la conducta alimentaria (Bulimia /Anorexia Nerviosa)
- 2-relacionadas con la actividad física intensificada o competitiva (atletas, maratonistas y bailarinas)
- 3- las relacionadas al Estrés

La AFH por Estrés, se la define como un desorden endocrinológico causado por un déficit secretorio GNRH en ausencia de patología clínica o endocrinológica, reversible en general, donde es posible reconocer un estrés psicosocial/social no resuelto :ALLOSTREES, como antecedente relevante

Es un diagnostico por “EXCLUSION”

En general se presenta en pacientes con una personalidad vulnerable, con tendencia a estados de depresión –ansiosa y algunas situaciones de inmadurez e inseguridad social

Es normogonadotrófica y normoprolactinémica y se presenta en general como una Amenorrea 2daria con normopeso

Los Streesores son variables ,según el grupo poblacional estudiado y el país al que pertenecen, algunos trabajos jerarquizan el terrorismo, los secuestros y las catástrofes ambientales, en nuestro medio, el grupo de pacientes ,evaluadas, los antecedentes personales estaban relacionados con:desarraigo por mudanza, muerte súbita de un progenitor (accidente o suicidio) ruptura afectiva conflictiva y violación

La amenorrea se presenta con una caída de los pulsos mayor al 50%de los mismos, precedida en general de 2 a 3 ciclos cortos, con fase lutea insuficiente como fuera descripto por Yen S. y col

Neuropeptidos, neurotransmisores y neuroesteroides juegan un rol importante en la regulación de la secreción pulsátil del GNRH.

Diferentes neuropeptidos parecen participar en forma variable, en las diferentes formas clínicas de AFH, sobre todo cuando están relacionadas a bajo peso corporal

Existen neuroesteroides con síntesis de “NOVO”en el SNC que modulan la respuesta post sináptica del GABA y de su receptor, y se considera a este sistema como el mayor regulador de las neuronas GNRH, en esta forma de AFH.

El eje central en la AFH por estrés, parece ser el incremento del CRH según lo publicado, mediante la investigación en animales. Estudios realizados en mujeres y controles normales, mediante la investigación en LCR y la secreción integrada y la medición de pulsos de las gonadotropinas y otras trofinas hipofisarias parecen confirmar este rol.

En general el IMC es normal o en el percentilo 25% de la normalidad

En nuestra experiencia los niveles basales de gonadotropinas no fueron predictoras de reversibilidad, en cambio si encontraron un valor pronostico de acuerdo a la respuesta aguda al GNRH100ug iv de acuerdo al tipo de respuesta, luego del seguimiento de estas pacientes por 8años

En cuanto al tratamiento, se requiere de un equipo multidisciplinario, si es posible dentro de la misma institución, donde el dialogo entre los diferentes profesionales intervinientes permite resolver mas rapidamente una vez que se ha reconocido su diagnostico y el elemento desencadenante de la amenorrea en ausencia de otra patología.

Además del tratamiento psicológico, diferentes terapéuticas han sido propuestas

Relacionada a la fisiopatología de este síndrome y no todas disponibles en nuestro medio, destinados a revertir dentro de lo posible la alteración funcional sobre todo en aquellas pacientes con deseo de fertilidad.

Debemos tener presente los riesgos de mantener en amenorrea una paciente joven, es por ello que diferentes autores proponen la terapia estrogenica sustitutiva o mediante ACH DEFERNANDEZ DEFERNANDEZ

---

## METODOLOGIA DIAGNOSTICA Y ABORDAJE TERAPEUTICO DE LAS AMENORREAS

PROF. DR. JOSÉ MARÍA MÉNDEZ RIBAS

“Las exposiciones anteriores a esta clase se refirieron a la “psiconeuroinmunoendocrinología” y a los “aspectos neuroendocrinos de la amenorrea por stress” por lo cual queda claro que si pretendemos entender la fisiopatología de las amenorreas primero debemos intentar comprender cómo funciona el **cerebro**.

Por encima del hipotálamo que hasta hace poco era nuestro máximo referente en el conocimiento de la fisiología del ciclo sexual, se encuentra el sistema límbico que actualmente se lo considera un verdadero “centro de las emociones”. Si bien siempre jerarquizamos la importancia del abordaje integral de los pacientes (enfoque biopsicosocial) hoy desde lo biológico queda claro porqué debemos hacerlo así y no podemos solamente limitarnos a trabajar sobre el ovario y las disfunciones menstruales sin abarcar a la persona en su totalidad e incluir las emociones, los vínculos psicoafectivos y los hábitos de vida en nuestra historia clínica.

Basados en este concepto general, los pasos a seguir en la metodología diagnóstica y terapéutica serán:

- 1) Ante la amenorrea clarificar a la paciente que lo que está alterado en ese momento es la salud reproductiva y no la salud general.
- 2) Diferenciar si se trata de una amenorrea de origen orgánico / anatómico o disfuncional.
- 3) Repasar con la paciente prolija y detalladamente los hábitos de vida y situaciones de crisis afectiva que pueden haber condicionado la respuesta adaptatoria del cerebro inhibiendo la ovulación.
- 4) Abordar la terapéutica con enfoque interdisciplinario (biopsicosocial) solicitando gradualmente el apoyo profesional necesario (psiquiatra / psicólogo, nutricionista, endocrinólogo general).
- 5) Administrar en forma oportuna y racional la hormonoterapia de acuerdo a la fisiopatología de cada caso sin inhibir aún más el proceso ovulatorio.

---

## AMENORREA INDUCIDA POR PSICOFARMACOS

DR. DOMINGO MUGNOLO

Cada vez es mayor la utilización de medicación psicotrópica en pacientes en edad reproductiva. Las mismas inducen importantes efectos colaterales sobre el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (amenorrea, galactorrea, disfunción sexual etc.)

La fisiopatología de dichas alteraciones se fundamenta en diversos mecanismos que incluye: una disminución del tono dopaminérgico; hiperprolactinemia asociada, inducida entre otros por inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs) y antagonistas del receptor de 5-HT<sub>1a</sub>.

Las estrategias propuestas para contraarrestar los efectos colaterales adversos sobre el eje gonadal incluyen:

- a) esperar que se desarrolle tolerancia a la droga
- b) disminuir la dosis de la droga utilizada
- c) discontinuar transitoriamente-uso intermitente (drug holidays)
- d) adicionar nuevos medicamentos o antídotos farmacológicos  
Bupropion-Pindolol: agonistas del receptor 5HT<sub>1a</sub> suprimen la hiperprolactinemia asociada a SSRIs. Los efectos agonistas de la Bupirona se producen como consecuencia de su interacción con el receptor de dopamina  
Agonistas dopaminérgicos: metil fenidato-amantadina-dextroanfetamina
- e) Sustitución de drogas: el Bupropion, Mirtazapina o Nefazodona pueden ser una alternativa al uso de anti-depresivos convencionales por tener menos efectos en la esfera reproductiva.

---

## FALLA OVARICA PRECOZ (FOP) IATROGENICA (RT- QT- ANEXECTOMIA)

DR. ANTONIO TEMPONE (PROF. CONSULTO DE GINECOLOGIA ) UBA

Como consecuencia del tratamiento indicado ante pacientes que padecen Cáncer o Enfermedades Autoinmunes, existe un porcentaje de ellas (8 al 20 %) que, antes de los 40 años, estarán expuestas a desarrollar una FOP.

Con la aplicaron de nuevas estrategias así como esquemas de tratamiento y nuevas drogas el numero de jóvenes a considerar que sobreviven a los tratamientos por Cancer es cada vez mayor. Ej: Entre los 215.000 detectados anualmente (USA), con Cancer de mama, 8% (17,000) tienen menos de 40 años

Respecto al riesgo de Falla Ovarica tendrá que ser considerado en forma individual, pues ante la diversidad de tipos de cáncer, edad de la paciente, diferentes tratamientos con distintas drogas utilizadas como quimioterapicos en diversas dosis en determinado tiempo, así como el esquema de tratamiento, y/o la indicacion de radioterapia pelviana/extrapelviana complementaria, todos ellos serán factores de determinado riesgo para la gonada

La posibilidad de una amenorrea-inducida por los quimioterápicos dependerá de todos los factores antes mencionados. Debe destacarse la diferencia en los resultados que existe entre los grupos de pacientes mayores o menores de 40 años (85-95% vs 45-55%) o sea que el factor edad es muy importante en cuanto a pronostico.

La exposición a bajas dosis de QT en pacientes jóvenes aumentará el potencial para preservar la función ovárica con un futuro incierto respecto a la fertilidad la cual puede tener resultados adversos en lo que respecta a lograr niños nacidos de termino

Entre los quimioterápicos, los agentes alquilantes, las Antraciclinas y los Taxanos son considerados dentro del grupo de **Alto Riesgo** de dañar la Gonada, otros se consideran de **Riesgo Intermedio** ej.: Cisplatino, Adriamicina, y **Bajo Riesgo** ej: Methrotexate, 5-FI-Uracilo, Vincristina, Actinomicina D.

En trabajos experimentales se ha demostrado el alto poder toxico de la Ciclofosfamida que por mecanismos celulares y moleculares produce apoptosis celular (BAX, Caspeasa 2, Caspeasa 3), destruyendo los folículos primordiales de la gonada. Esta droga es considerada el agente más común implicado en producir daño a los oocitos y células de la granulosa en forma dosis-dependiente

Respecto a radioterapia deberá considerarse su aplicación intrapelvianas y las extrapelvianas. Estas últimas con menos riesgo, excepto en aquellas en que se indica radiación de cuerpo total. También, serán dosis-dependientes respecto al daño gonadal. La transposición ovarica previa a la radioterapia pelviana tiene una tasa de éxito entre el 16 al 90 %, según distintos autores (Oktay K, y col, 2004)

Los resultados de el Gn-RH-a como adjuvancia junto con la quimioterapia con el fin de “proteger” las gonadas no son concluyentes hasta hoy.

También se ha descrito la “protección” mediante los Análogos de la Ceramida, que impide la expresión de Bax y por ende la apoptosis celular en ratones

Los “marcadores” ovaricos (FSH, AMH, Inhibina B) descritos en últimas publicaciones, son indudablemente los mejores indicadores tanto de una declinación post-tratamiento inmediato, así como de una recuperación de la reserva ovárica

Tendremos que tener en cuenta que una recuperación de los ciclos post-tratamiento no debe interpretarse como recuperación definitiva de la fertilidad hasta tanto no se controle la evolución alejada y por supuesto la obtención de un nacimiento a termino.

La anexectomía unilateral indicada ante tumores de Ovario, Estadio 1A ha sido uno de los avances más importantes en la preservación de la fertilidad

Distintas técnicas han sido descritas para preservar la fertilidad en riesgo, siendo la FIV en aquellas pacientes con pareja y planes de fertilidad, así como la Criopreservación de tejido ovarico en aquellas muy jóvenes (niñas, adolescentes, adultas) los métodos de elección

Otras técnicas aun experimentales como el injerto ovarico han tenido algún éxito, ya publicado así como el congelamiento de oocitos en distinto grado de maduración con resultados iniciales pobres.

La American Society of Clinical Oncology recomienda que ante los casos descritos con deseo de fertilidad deba consultarse previo al tratamiento con un especialista en Endocrinología de la Reproducción que conducirá los tiempos y las técnicas a emplearse de la mejor manera



## MANEJO TERAPEUTICO DEL DEFICIT FUNCIONAL OVARICO

DR. ALEJANDRO MANZUR, JEFE UNIDAD DE REPRODUCCIÓN HUMANA, PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE.

A lo largo de la vida reproductiva, los ovarios cumplen un doble rol: proveer un gameto funcional periódicamente a través de la ovulación y secretar en forma cíclica esteroides sexuales (estradiol y progesterona). Un déficit funcional ovárico puede por ende afectar una o ambas funciones no necesariamente en igual magnitud. La manifestación clínica más frecuente del déficit funcional ovárico es la oligo-amenorrea, dentro de las cuales debemos distinguir las amenorreas primarias de las secundarias.

La amenorrea primaria se define como la ausencia de menstruación en una mujer de 14 años o más con desarrollo de caracteres sexuales secundarios o que ha cumplido 16 años en ausencia de dichos caracteres. Por otro lado, la amenorrea secundaria es aquella mujer que habiendo menstruado presenta ausencia de flujos rojos por un período superior a 3 ciclos menstruales. El abordaje en ambas situaciones será descartar primero una amenorrea fisiológica, dentro de las cuales destaca el embarazo. Otras condiciones asociadas a amenorreas fisiológicas son la lactancia, la pre menarquia y la post menopausia. Descartado el embarazo, se procederá a realizar una prueba de progesterona, administrando progestágenos orales o inyectables en espera de una menstruación. Una prueba positiva indica anovulación y descarta un déficit estrogénico, alteraciones del efector uterino y del tracto de salida genital. Una prueba negativa en cambio, puede obedecer a múltiples orígenes: defecto central (hipogonadismo hipogonadotrópico), ovárico (hipogonadismo hipergonadotrópico) o periférico (uterino o vaginal) en donde los niveles de gonadotropinas y esteroides sexuales serán normales.

En mujeres con amenorrea por anovulación crónica es útil la medición de prolactina y TSH para descartar dos condiciones de excelente pronóstico terapéutico. De resultar normales se procederá conforme al deseo de embarazo a prescribir inductores de ovulación o anticonceptivos orales, según el caso, con la finalidad de evitar los efectos endometriales de una sobre exposición estrogénica sin la contrapartida progestativa. En pacientes abiertas a la idea de embarazo pero que no lo buscan dirigidamente, así como en aquellas no expuestas a dicho riesgo, la prescripción de progestágenos cíclicos por 7 a 10 días cada mes resulta cómoda y eficiente para evitar la hiperplasia endometrial y la metrorragia disfuncional. Existen múltiples preparados disponibles, desde el acetato de medroxiprogesterona, el acetato de nomegestrol y la progesterona natural micronizada.

En pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico es posible encontrar signos y síntomas de hipoposterogenismo, siendo el ejemplo más representativo la amenorrea asociada a anorexia nerviosa. Será indispensable administrar en forma exógena preparados estrogénicos para evitar las consecuencias de dicho déficit, tales como la pérdida ósea, la atrofia urogenital y los signos vasomotores, entre otros, recordando que deben combinarse además con un derivado progestativo para mantener el equilibrio endometrial en pacientes no histerectomizadas.

Serán las pacientes con hipogonadismo hipergonadotrópico las que verdaderamente se encuentran en un déficit funcional irreversible ovárico. Hablaremos entonces de falla ovárica fisiológica aquella que coincida con la edad natural de la menopausia (45-55 años), menopausia temprana si sucede entre los 40 y 45 años y menopausia precoz si ocurre antes de los 40 años. En todas estas situaciones, incluyendo las iatrogénicas como la ooforectomía bilateral, es posible encontrar signos y síntomas atribuibles al déficit estrogénico, destacando los bochornos, presentes en más del 80% de los casos. Será labor del ginecólogo en conjunto con la paciente, establecer la necesidad de indicar o no una terapia hormonal de reemplazo, basándose en el balance riesgo-beneficio de las múltiples terapias existentes. Discutiremos las ventajas y desventajas de los preparados estrogénicos cíclicos y continuos, así como el uso de raloxifeno y tibolona, destacando en todas ellas la necesidad de prescribir terapias cada vez de menores dosis y por menor tiempo, además del control estricto mamográfico anual por el riesgo potencial de cáncer mamario en todas ellas. Finalmente, dedicaremos un tiempo a describir las contraindicaciones absolutas de la terapia estrogénica de reemplazo.