

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE CUELLO DE UTERO EN ARGENTINA E IMPACTO SOCIO-ECONOMICO DE LA ENFERMEDAD.

DRA. SILVINA ARROSSI.

CEDES/CONICET

En Argentina, el cáncer de cuello de útero es el segundo cáncer más diagnosticado en mujeres, con una incidencia estimada de 23.2 casos por 100000 mujeres. Se estima que cada año se diagnostican alrededor de 3000 casos nuevos y mueren aproximadamente 1600 mujeres a causa de la enfermedad. La comparación internacional de la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello de útero de la Argentina muestra que nuestro país presenta valores superiores a los de los países desarrollados, pero por debajo de las tasas de la mayoría de los países latinoamericanos. Esta aparente ventaja relativa de nuestro país oculta un hecho característico de la carga de la enfermedad en la Argentina: la enorme desigualdad que existe entre las provincias. En efecto, la distribución de las tasas de mortalidad estandarizadas por edad del cáncer cérvico-uterino por provincias para el trienio 2003-2005 muestra una gran variación entre jurisdicciones. Trece provincias presentan tasas superiores a la nacional, y siete de ellas (Corrientes, Santa Cruz, Jujuy, Chaco, Misiones, Formosa y Salta) presentan valores que son 3 y 4 veces mayores que el de Ciudad de Buenos Aires, la jurisdicción con menor tasa de mortalidad de todo el país. Estos datos son indicativos de la gran desigualdad que existe entre las regiones de nuestro país en relación a la carga del cáncer de cuello de útero. Si ponemos estos datos en una perspectiva internacional, observamos que las provincias con mayor tasa tienen niveles comparables a los de India y México, dos de los países del mundo con mayor mortalidad por cáncer de cuello de útero. Otra característica sobresaliente de la epidemiología del cáncer de cuello de útero en nuestro país es una evolución secular relativamente estable, sin grandes variaciones en los últimos 30 años. Mientras que en 1980 se registraron 7,1 defunciones por 100000 mujeres, en 2005 la tasa de mortalidad fue de 6,8 por 100000 mujeres.

Actualmente se considera que el cáncer de cuello de útero es uno de los indicadores más contundentes de la desigualdad social y de género en salud. Un estudio transversal, realizado sobre pacientes de cáncer de cuello de útero tratadas en el Instituto "Ángel H. Roffo" en Buenos Aires, mostró que se trataba mayoritariamente de una población de bajo nivel socio-económico: el 75.8 % tenía nivel educativo bajo, 45% pertenecían a hogares bajo la línea de pobreza, 75.8% no tenían obra social o cobertura privada de salud, y 35% eran jefas de hogar. El 32.5% de las pacientes fueron diagnosticadas en estadios avanzados (III o IV). Se trataba de mujeres socialmente vulnerables: la totalidad de las mujeres que trabajaban en el momento del diagnóstico tenían empleos informales sin protección social. El estudio mostró asimismo que la pérdida de ingresos asociada a la enfermedad es enorme: todas las mujeres que trabajaban en el momento del diagnóstico tuvieron que dejar de hacerlo, y una gran mayoría (81%) perdió los ingresos. Como resultado, el nivel de pobreza en la población de pacientes pasó de un 45% al momento del diagnóstico a un 57% luego del tratamiento. Es decir, que el cáncer de cuello de útero no sólo afecta a uno de los sectores más vulnerables de la población, sino que también la enfermedad actúa como factor generador de pobreza y vulnerabilidad social. Además, el impacto socio-económico estaba estadísticamente asociado a la capacidad de las pacientes de cumplir con el tratamiento.

La carga del cáncer de cuello de útero, y el impacto socio-económico consecuente en la calidad de vida de las pacientes y sus familias es casi totalmente evitable mediante programas de prevención organizados efectivos. Sin embargo, la mayoría de los programas impulsados en nuestro país presentan problemas ligados a la baja cobertura, la falta de controles de calidad y la ausencia de sistemas de información que permitan el correcto monitoreo y evaluación de su impacto. Es por lo tanto fundamental que se tomen medidas urgentes para fortalecer los programas existentes, y se implementen estrategias efectivas de prevención de la enfermedad.

¿SON LAS VACUNAS EFICACES CLINICAMENTE?

DRA. SILVINA WITIS

Existen dos vacunas para prevenir el cancer de cuello uterino, una tiene VLP para 4 tipos de HPV ,que son 6,11,16 y 18 que se llama Gardasil (MSD) y la otra tiene VLP para 2 tipos de HPV: 16 y 18 cuyo nombre comercial es Cervarix (GSK). Estos virus oncogenicos son los responsables de mas del 70 % de los canceres de cuello.

Todas las mujeres sexualmente activas tienen riesgo de contraer una infección por HPV oncogénico en algun momento de sus vidas

Existen varios estudios de eficacia de las vacunas con mas de 5 años de seguimiento y con una proteccion sostenida y comprobada, no solo contra los HPV 16 y 18 si no tambien contra Ascus, CIN I y CIN II, ademas de evidencia de proteccion cruzada contra los HPV 31 y 45. Tienen una elevada inmunogenicidad y un buen perfil de seguridad

La vacunación, combinada con la detección oportuna (Papanicolaou y colposcopia), reducirá de forma significativa la incidencia del cáncer cérvico-uterino

Simposio Novedades en Osteoporosis ELEA

EPIDEMIOLOGIA DE LA OSTEOPOROSIS

DR. LUIS FERNANDO SOMMA

Especialista en Reumatología y Osteología

América Latina presenta una tendencia al aumento en la población mayor de 60 años, disminución de la mortalidad infantil y aumento en la expectativa de vida. Esta combinación lleva a un incremento de la población de edad avanzada, con el consiguiente aumento de la osteoporosis y fracturas asociadas, provocando un impacto creciente sobre la salud y la economía.

EDAD

La DMO disminuye con el envejecimiento y la osteoporosis aumenta con la edad. Su prevalencia se incrementa 12 veces desde los 50 años hasta los 80 o más años. En Buenos Aires evaluando mujeres mayores de 50 años por DMO, el 26% presentan osteoporosis, el 48% osteopenia y el 26% es normal (Messina OD y col, CAO 2004). Es probable que el número de personas afectadas aumente en el futuro a medida que aumenta el envejecimiento de la población. Para América Latina se ha proyectado un aumento de 7 veces en el número de fracturas de cadera para el año 2050.

SEXO

La prevalencia de osteoporosis en mujeres es mayor a la de los hombres en todas las edades. La masa ósea de los hombres es mayor por su esqueleto más grande, diferencia que puede observarse en la infancia y adolescencia, alcanzando un pico de masa ósea un 30 % mayor que en las mujeres. Si utilizamos los mismos criterios de la OMS, la prevalencia de osteoporosis en hombres de más de 80 años es de 40 %, mientras que en mujeres es del 82 %.

ETNIAS

Aunque hay excepciones, la masa ósea es menor en blancos y asiáticos que en otras etnias. También existen diferencias dentro de poblaciones de una misma etnia. Las mujeres de origen latino en USA ocupan una posición intermedia entre blancos y negros. De la misma manera el riesgo de fractura de cadera acompaña

a las variaciones descriptas. En nuestro país Spindler y col. (J Rheumatol 22: 2148-51, 1995), al estudiar la población indígena de la zona de Tafí del Valle, hallaron una mayor DMO de cuello de fémur, que atribuyeron a mayor actividad física, niveles más altos de vitamina D y posibles factores étnicos.

FACTORES DE RIESGO

(Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007, SAO y AAOMM)

- Historia personal de fracturas
- Antecedentes de fractura en familiares de 1° grado
- Enfermedades asociadas
- Menopausia precoz (< 40 años) o quirúrgica (< 45 años)
- Carencia de estrógenos en la premenopausia
- Delgadez (IMC < 20 o peso < 57 kg)
- Trastornos en la conducta alimentaria
- Ingesta de corticoides u otras drogas
- Tabaquismo (> 10 cigarrillos diarios)
- Trasplante de órganos
- Amenorrea primaria o secundaria
- Inmovilización prolongada
- Bajo consumo de calcio

FRACTURAS POR FRAGILIDAD OSEA

Las fracturas por osteoporosis en personas de edad avanzada constituyen una verdadera epidemia mundial con un alto impacto socioeconómico. Su incidencia aumenta con la edad. Las más características son las de muñeca, las vertebrales y las de cadera. El riesgo estimado de sufrir al menos una fractura por fragilidad en la población de más de 50 años es de 40% para mujeres y de 13% para hombres. La prevalencia de las fracturas vertebrales en nuestro país es de 17% (Estudio LAVOS, Toronto, 2006). La proyección sobre datos de población mundial de 1990 a 2050, permiten estimar un aumento de la fractura de cadera de 1,66 a 6,26 millones. La distribución no será igual, ya que en 1990 el 56 % de las fracturas ocurrían en América del Norte, Europa y Oceanía, mientras que para el 2050 el 71 % ocurrirán en América Latina, África y Oriente.

IBANDRONATO INTRAVENOSO

DR JOSE LUIS MANSUR

Centro de Endocrinología y Osteoporosis la plata

El Ibandronato sódico es un potente bifosfonato nitrogenado que inhibe la actividad de las osteoclastos, reduce la resorción y el recambio óseo en mujeres con Osteoporosis Postmenopáusicas. El estudio BONE⁽¹⁾ en 2004 fue el primero en demostrar su efecto antifractura, y luego el MOBILE⁽²⁾ demostró que la administración de 150 mg en una toma mensual mejoraba la DMO y modificaba los marcadores óseos de laboratorio en forma similar a la administración diaria.

Recientemente la FDA aprobó una formulación con 3 mg de Ibandronato en inyección i.v. intermitente cada 3 meses, para el tratamiento de la Osteoporosis Postmenopáusicas. Luego de la administración i.v. de Ibandronato, las concentraciones séricas aumentan en forma proporcional a la dosis y se unen rápidamente al hueso. La cantidad de dosis que se une al hueso es aproximadamente 40-50% de la que se encuentra en circulación. El otro 50-60% no se incorpora al hueso y se elimina rápidamente, sin metabolización por el riñón⁽³⁾

Biopsias óseas de mujeres posmenopáusicas, luego de 2 años de tratamiento con Ibandronato i.v. 3 mg cada 3 meses mostraron mineralización y calidad ósea normal al igual que con la administración diaria de 2,5 mg por vía oral⁽⁴⁾

Los estudios que evaluaron la relación dosis-respuesta, basados en cambios en la DMO, marcadores óseos y eficacia antifractura, determinaron que las dosis ≤ 1 mg IV fueron subóptimas ⁽⁵⁾.

El estudio más grande que se realizó con Ibandronato i.v. 3 mg cada 3 meses (posología aprobada por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica) fue el estudio DIVA ⁽⁶⁾, que fue multicéntrico, sobre 1.395 pacientes, que comparó 2 regímenes IV (2 mg cada 2 meses, n:472, y 3 mg cada 3 meses, n:454) contra 2,5 mg/día por vía oral (n:469). Las pacientes tenían un T Score de DMO en L2-L4 entre -2,5 y -5.0 D.St. y por lo menos 5 años de postmenopausia. Todas recibieron 500 mg/d de Calcio y 400 UI/d de Vitamina D. El aumento de DMO observado a 1 año fue significativamente mayor con 3 mg IV/3 meses comparado con 2,5 mg/d: en Columna 4,8 % vs 3,8 %, en Cuello Femoral 2,3 % vs 1,6 %, y en Cadera Total 2,4 % vs 1,8 %.

La reducción de los marcadores óseos, fue similar entre aquellos pacientes que recibieron ambos esquemas de Ibandronato i.v. intermitente y aquellos con Ibandronato diario por vía oral luego del 1° y 2° año de tratamiento. La incidencia de eventos adversos observada fue similar al esquema diario de Ibandronato 2,5 mg por vía oral, salvo el síndrome gripal, presente en el 4% de los pacientes, y casi siempre sólo luego de la primera inyección.

La función renal permaneció estable, sin modificar la creatinina sérica ni el clearance calculado. (No se recomienda su uso, como otros Bifosfonatos, ante un clearance menor de 30ml/min.

La inyección se aplicó en bolo IV en 15-30 segundos.

Los pacientes siempre deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si su ingesta dietaria es inadecuada, y la hipocalcemia y otras alteraciones del metabolismo mineral deben ser tratadas antes de comenzar el tratamiento con Ibandronato i.v.

Ibandronato IV en osteoporosis por corticoides: se ha publicado un estudio en 115 pacientes de este tipo a los que se administró Ca (a todos) más Ibandronato IV a la mitad, o Alfacalcidol (forma activa de Vit D) a la otra mitad. A los 3 años la diferencia entre cambios de DMO entre ambos grupos fue muy significativa, y la incidencia de fracturas fue 62 % menor (p:0.043) para el grupo que recibió Ibandronato cada 3 meses ⁽⁷⁾.

Ibandronato IV en Metástasis Oseas: la FDA ha aprobado el uso de Clodronato, Pamidronato, Zoledronato e Ibandronato endovenosos para el tratamiento de la enfermedad ósea metastásica. Los estudios realizados por JJ Body con este último en 312 mujeres con cáncer de mama con metástasis que recibieron placebo o Ibandronato 6 mg cada 3-4 semanas mostraron reducción significativa de fracturas vertebrales (p:0.023) y de eventos que requerían radioterapia (p:0.011) ⁽⁸⁾.

- 1) J Bone Miner Res 2004; 19 (8): 1241-49
- 2) J Bone Miner Res 2005 Aug; 20 (8): 1315-22
- 3) J Clin Pharmacol 2004 Sep; 44 (9): 951-65
- 4) Osteoporos Int 2004; 15 (6):423-33
- 5) Bone 2004 May; 34 (5): 890-9.
- 6) Arthritis Rheum 2006; 54 (6):1838-1846
- 7) Osteopor Int 2004; 14 (10):801-807
- 8) Ann Oncol 14: 1399-1405, 2003

UTILIDAD CLINICA DE LOS MARCADORES OSEOS

DRA. MARTA E CORTELEZZI

Cada vez cobra mayor relevancia el concepto de calidad ósea que excede al de densidad ósea definida convencionalmente por la densitometría ósea. Esta incluye además la microarquitectura, el cúmulo de daño óseo, el estado de la mineralización y el grado de remodelación ósea. (NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnostic and therapy, 2000)

Existen evidencias que pequeñas pérdidas locales de hueso podrían disminuir poco la Densidad mineral ósea DMO pero si podrían alterar la calidad y así aumentar el riesgo de fractura, lo que exige utilizar otros estudios de manera complementaria a la densitometría ósea. La calidad del hueso determina claramente la fortaleza del mismo y es independiente de la masa ósea. De hecho cambios en la DMO no siempre predicen el riesgo de fractura.

A través de la vida el hueso es constantemente removido (resorción ósea RO) y reemplazado por tejido nuevo (Formación ósea FO) en un proceso dinámico de remodelado óseo conocido como Turn over óseo. Este remodelado óseo permite la renovación de un 5% del hueso cortical y un 20 % del trabecular al año. En la etapa de crecimiento el balance es positivo, luego se mantiene con pequeñas variaciones hasta la década de los 40- 50 años. A partir de ese momento el balance es negativo, lo que lleva a la pérdida del hueso. Esto ocurre coincidentemente en la mujer en la menopausia y continúa en los años de posmenopausia. Esta demostrado que la menopausia es la causa mas prevalente de pérdida ósea acelerada.

A nivel microscópico este proceso se produce en unidades básicas multicelulares, donde los osteoclastos OC reabsorben una cantidad determinada de hueso y los osteoblastos OB rellenan la cavidad formando la matriz osteoide, la cual es posteriormente mineralizada.

En ambos procesos, diversas sustancias son liberadas a circulación comportándose como verdaderos marcadores de turnover óseo - MO.

Los MO pueden ser cuantificados en suero u orina y se los categoriza según:

- 1- sean productos enzimáticos o proteínas propias del hueso liberados por OB u OC
- 2- sustancias producidas en el proceso de formación o de ruptura del colágeno tipo I

Existen marcadores de FO:

- Fosfatasa alcalina osteoespecifica - FAO
- Osteocalcina - OC
- Procolágeno tipo I (PICP)

Y marcadores de RO:

- C-telopeptido (C-terminal telopeptido colágeno de tipo 1 (CTx))
- N-telopeptido (N-terminal telopeptido colágeno de tipo 1 (NTx))
- Deoxipiridinolina (DPD)
- Piridinolina Crosslinks

Dichos marcadores pueden ser cuantificados en el laboratorio de análisis clínicos y nos permiten inferir el grado de remodelamiento óseo. Estos tests identifican pacientes con turnover aumentado, y de acuerdo al nivel que presentan es posible definir si la paciente es perdedora rápida o lenta. Vale aclarar que no son útiles para el diagnostico de Osteoporosis. En cambio, la medición de la DMO es para diagnostico de Osteoporosis pero no provee información del turnover óseo. Por lo tanto, los MO brindan información diferente pero si complementaria a la densitometría ósea.

El uso de los MO está propuesto y recomendado por la Fundación Internacional de Osteoporosis para monitoreo terapéutico y predicción de pérdida de masa ósea, de cambios en la densidad mineral ósea y de riesgo de fracturas. Estos marcadores permiten controlar el tratamiento en un período corto de tiempo y valorar de alguna manera el cumplimiento, la eficacia y la efectividad del mismo.

También, como criterio secundario de valoración, nos permiten mejorar la adherencia al tratamiento, dado que la devolución del resultado llega rápidamente a manos del profesional y por ende a la paciente brindando una información sumamente útil, ya que permite identificar si la paciente o bien no responde al tratamiento o no esta cumpliendo con la toma de la medicación.

La cuantificación de estos marcadores especialmente los de RO tienen la ventaja de mostrar cambios mas tempranos que los observados en la DMO, así la respuesta a un tratamiento antiresortivo puede ser evaluado de manera precoz a pocos meses de iniciado y permite valorar su grado de respuesta al mismo a corto plazo, mientras que la DMO es recién evaluada al año de tratamiento (indicado por un aumento del 3% respecto al basal).

Dadas las fluctuaciones que presentan estos marcadores (hora del día, día del ciclo menstrual, estación del año, dieta, ejercicio), es recomendable realizar la extracción en el mismo horario de la mañana donde los valores son mas altos por el ritmo circadiano que presentan y en las mismas condiciones, utilizado el mismo marcador para su evaluación a los fines de minimizar la variabilidad preanalítica y analítica que manifiestan. La extracción de sangre debe realizarse en ayunas entre las 8 y las 10 de la mañana, para standarizar las condiciones de toma de muestra.

Los problemas que subsisten en la interpretación de los MO se deben principalmente a la toma, manejo y estabilidad de la muestra, el control de las variables analíticas y biológicas a las cuales están sometidas y los valores de referencia indicados en los kits comerciales. Conocidas dichas variables, las mismas pueden ser minimizadas y así ser controladas. En este aspecto vale remarcar el concepto de variabilidad biológica - VB. Conocer la VB de cada marcador nos permite interpretar en su real dimensión el alcance de cada resultado. Los marcadores óseos séricos presentan menor variabilidad biológica que los urinarios y es por ello que son más consistentes y reproducibles.

Un marcador debe reunir ciertas condiciones para ser considerado útil:

- 1- Demostrar diferencia en la tasa de turnover óseo pre y post menopausia.
- 2- Tener variación analítica mínima.
- 3- Ser capaz de demostrar un cambio significativo en respuesta al tratamiento
- 4- Poder demostrar cambios a corto plazo para la toma de decisiones.

Resumiendo, para ser clínicamente útiles, los MO deben tener variabilidad biológica mínima y coeficientes de variación aceptables. Para poder valorar positivamente la respuesta al tratamiento, el cambio observado en el marcador óseo debe necesariamente ser mayor que su VB

El C-telopéptido en sangre (beta Crosslaps) tiene una variabilidad biológica del 21% y muestra el mayor descenso pos-tratamiento (casi 71%) e identifica un mayor número de pacientes con respuesta al tratamiento; por lo tanto se considera que realizado dentro de 1 – 3 meses post tratamiento resulta ser el mejor predictor de aumento de la densidad mineral ósea evaluada al año de tratamiento.

Diversos estudios han demostrado que una respuesta temprana al tratamiento evidenciado por la disminución de beta Crosslaps predice un aumento significativo de la DMO y una disminución del riesgo de fractura.

Dos conceptos importantes que surgen de los trabajos publicados:

- El remodelado óseo evaluado por marcadores bioquímicos, parece tener un impacto significativo en el riesgo de fractura, independiente de la DMO.
- El éxito de la respuesta a los tratamientos antiresortivos con la reducción en el riesgo de fracturas son en parte explicadas por el aumento de la DMO.

En el estudio MOBILE en los resultados a un año con rama placebo y cuatro ramas de tratamiento –50 mg, 50 mg/100mg (1mes de 50 mg y 2 meses de 100mg), 100mg (3 meses), 150 mg (3 meses), los cambios más significativos en los MO se observaron para la dosis de 100mg (41% de descenso) y para la dosis de 150 mg (57% de descenso).

Por otra parte, el trabajo de Bauer, Garnero et al. (*Bone Miner Res* 2006; 21(2):292-9) cuando se refiere al valor predictivo de la respuesta al tratamiento destaca que es posible demostrar que la paciente con un alto *turnover* óseo antes del tratamiento, tiene mayor chance de responder mejor al tratamiento. En este trabajo

se evaluaron 3495 mujeres con osteoporosis y 2689 controles. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con bifosfonatos sería más eficaz en las mujeres con alto *turnover* óseo pretratamiento.

Por último respecto a la adherencia al tratamiento, cabe destacar que las pacientes con falta de *compliance* no respondieron al tratamiento con reducción de los marcadores de RO, en cambio las pacientes que respondían sí lo hacían en forma bastante precoz; y aquellas que por distintos motivos suspendían el tratamiento volvían a aumentarlos considerablemente. En 2004, Clowes concluyó que las pacientes que son controladas aumentan su adherencia al tratamiento 67% por año comparadas con las no controladas.

Por lo tanto, hay razones de peso para considerar el uso de estos MO realizados en forma basal y a los 3 meses post tratamiento preferiblemente en sangre periférica por la menor variabilidad biológica que presentan.

Así, mediante el aporte de la información que nos brindan los MO se propone recategorizar a las pacientes con DMO baja o moderadamente baja en:

- Bajo riesgo
- Alto riesgo

El uso de estos marcadores representan una herramienta útil para el monitoreo del tratamiento con antiresortivos ya que permite individualizar la terapia, considerar ajuste de dosis, cambio o el agregado de otro fármaco.

INDICACIONES DE HEPARINA EN FALLAS DE IMPLANTACION

DR. ALEJANDRO MANZUR

Jefe Unidad de Reproducción Humana, Pontificia Universidad Católica de Chile

En la implantación embrionaria normal, coexisten intensos fenómenos de angiogénesis, coagulación y fibrinolisis. Un equilibrio adecuado de los mismos evitará que ocurran hemorragias y trombosis, sin embargo, en ciertas condiciones congénitas o adquiridas, puede haber un desbalance pro trombótico que conlleva a la oclusión de vasos placentarios y al aborto. En todas estas situaciones hay un aumento en la producción de trombina, siendo las más frecuentes la mutación del factor V de Leiden, la mutación del gen de la protrombina y la hiperhomocisteinemia. Mucho menos comunes son el déficit de proteína C, de proteína S y de antitrombina III. El tratamiento con heparina en dosis profiláctica está recomendado en todas estas entidades, a excepción de la hiperhomocisteinemia en que basta la suplementación con vitamina B y ácido fólico. Es necesario aclarar que si hay historia de fenómenos trombóticos, se requiere anticoagulación total, incluso en las pacientes con hiperhomocisteinemia.

Otra entidad muy reconocida es el síndrome antifosfolípido entre cuyas manifestaciones clínicas destacan el aborto recurrente, la muerte fetal, la preeclampsia, el retardo de crecimiento intrauterino y el parto prematuro, además de fenómenos trombóticos. El mejor tratamiento hasta ahora descrito para estas pacientes, es la asociación de aspirina 81 mg/día + heparina no fraccionada 5000 U s.c c/12 hrs o heparina de bajo peso molecular 30-40 mg/día.

Algunos autores han llegado a postular que las pacientes con fallas consecutivas de implantación, definidas como 3 o más intentos fallidos de embarazo con fertilización in vitro, o más de 10 embriones transferidos sin evidencias de embarazo, podrían corresponder a una manifestación más precoz o más severa de los desórdenes trombóticos ya descritos. De ser así, la administración de heparina podría prevenir dichos fenómenos favoreciendo la implantación y el normal curso del embarazo. No obstante, los escasos trabajos hasta ahora publicados no parecen apoyar el uso sistemático de heparina en pacientes con fallas repetitivas de implantación en las cuales no se haya demostrado un desorden hematológico o inmunológico susceptible de responder a heparina.

Dado que la principal causa de falla de implantación la constituyen las cromosomopatías embrionarias, el estudio genético preimplantacional resulta de especial utilidad en estas parejas. Sin embargo, su alto costo, la escasa disponibilidad en nuestro medio y los reparos éticos que para muchas sociedades plantea hacen

del mismo una herramienta inaccesible. La prolongación de los cultivos embrionarios in vitro hasta el estadio de blastocisto antes de ser transferidos es una recomendación en muchas sociedades científicas para parejas con fallas repetidas de implantación.

Finalmente, la evidencia actual para parejas con fallas repetitivas de implantación, recomienda como estudios la evaluación genética de ambos progenitores, la histeroscopia o algún método radiológico para evaluar la cavidad endometrial, la evaluación hematológica para descartar desórdenes trombóticos y la medición de anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico para descartar el síndrome antifosfolípidos.

Simposio Aplicaciones de la Heparina en Reproducción Humana

ANTE EL CAMBIO DE LA MASA OSEA EN LAS MUJERES QUE RECIBEN HEPARINA DURANTE EL EMBARAZO. ¿QUÉ PODEMOS HACER?

DRA MARIA SILVIA LARROUDE

Centro Tiempo, Buenos Aires, Argentina

Existe una compleja relación entre embarazo, masa ósea y heparinas. Es conocido que la demanda de calcio se incrementa durante el embarazo, y que aumenta el recambio óseo especialmente durante el primer y segundo trimestre. Asimismo, la lactancia puede contribuir a las modificaciones de la densidad mineral ósea (DMO).

Durante el embarazo se transfieren de la madre al feto entre 25 a 30 gr de calcio, fundamentalmente durante el tercer trimestre. La mayor adaptación fisiológica materna para cubrir este aumento de las necesidades de calcio es el aumento de la absorción intestinal mediado por 1,25 dihidroxivitamina D.

Sin embargo existen aun debates si el embarazo y la lactancia son causales o es una asociación accidental de la disminución de la masa ósea.

En Estados Unidos menos del 6% de las mujeres embarazadas consumen la cantidad de calcio diario recomendado. El embarazo es un tiempo de riesgo particular ya que el feto utiliza el calcio materno para su crecimiento.

El riesgo de osteoporosis sintomática no es alto durante el embarazo, sin embargo puede verse incrementada en mujeres que presentan baja masa ósea al inicio del mismo o aquellas que reciben medicaciones que favorecen la pérdida ósea tales como los corticoides.

En la lactancia la desmineralización ocurre como consecuencia de las acciones del péptido relacionado a la PTH (PTHrP) secretado por la glándula mamaria en un contexto de bajo nivel de estradiol, que no se puede prevenir con el aumento de la ingesta de calcio.

La terapia antitrombótica en la actualidad se utiliza de manera frecuente en el embarazo. Las heparinas no fraccionadas (HNF) y las de bajo peso molecular (HBPM) son preferidas a la warfarina ya que esta puede tener efectos adversos sobre el feto.

Las HBPM son utilizadas a pesar de su costo porque son fáciles de utilizar, es más predecible la dosis respuesta, tienen mejor biodisponibilidad con una vida media 2 a 4 veces mayor que las HNF, no atraviesan la placenta, se monitorizan mediante **la cuantificación de niveles de antifactor Xa y posiblemente presenten menores complicaciones.**

El mecanismo por el cual la heparina induce osteoporosis no esta totalmente dilucidado, y se basa en modelos animales. La hipótesis sugerida es que la heparina se une a la matriz ósea e interactúa con una variedad de tipos celulares encontrados en el microambiente óseo incluyendo células del linaje osteoblástico. Esto implicaría alteraciones de la diferenciación de células mesenquimáticas generando disminución del número de osteoblastos maduros, reduciendo la síntesis de colágeno por los osteoblastos y liberando factores de cre-

cimiento y citoquinas específicas capaces de inducir la formación de osteoclastos desde precursores mononucleares pluripotenciales en la médula ósea. Podría también existir un factor PTH like.

La osteoporosis producida por heparina es una complicación asociada a la administración prolongada de HNF y HBPM.

Según algunos autores se considera administración prolongada de heparina a la exposición mayor a 6 meses y usualmente en dosis diarias que excedan 15000 U anti factor Xa.

Se han reportado fracturas óseas en 2,2% en mujeres tratadas con HNF y 0,5% en las que reciben HBPM.

Se recomienda estudiar la DMO en pacientes que durante el embarazo reciban terapia mayor a 6 meses con una dosis equivalente a 20000 U/día anti Xa, o mayor a 3 meses si la dosis excede 20000 U/día.

Si la paciente recibiera bajas dosis subcutáneas de HNF o HBPM por más de un año se recomienda medir la DMO al inicio y anualmente.

En todos los casos se sugiere suplementar con calcio en una dosis de 1000 a 1300 mg/día.

Es importante considerar también el rol de la vitamina D en el embarazo y la lactancia ya que su insuficiencia genera disturbios bioquímicos, reduce la mineralización, provoca deformidades óseas y aumenta el riesgo de fracturas.

La deficiencia de vitamina D se ha asociado a bajo peso al nacer, diabetes mellitus tipo I, esclerosis múltiple y en los niños prematuros defectos en la dentición primaria y permanente.

Por lo cual se considera que durante el embarazo debería lograrse un valor sérico de vitamina D entre 30 a 50 ng/ml.

Las madres suplementadas con vitamina D tienen hijos con mayor masa ósea.

La dosis apropiada de vitamina D durante el embarazo y la lactancia son desconocidos aunque pareciera ser mayor de 400 UI/día.

Bibliografía

1. **Kurt K., Ronald Charles.** Pharmacology of low molecular weight heparins. *Emergency Medicine Clin Of North Am.* Vol19, N°4, Nov 2001 1-2
2. **Deruelle P, Coulon Capucine.** The use of low molecular weight heparins in pregnancy- how safe are they? *Curr Op Obsts Gynecol* 2007, 19: 573-577.
3. **Casele H, Haney H, James A, et al.** Bone density changes in women who receive thromboprophylaxis in pregnancy. *Am J Obst Gynecol* 2006, 195, 1109-13.
4. **Bick R, Frenkel E, Walenga J et al.** Unfractionated heparin, low molecular weight heparins, and pentasaccharide: Basic mechanism of actions, pharmacology and clinical use. *Hematol oncol clin north am.*19 (2005) 1-51.
5. **Hirsh J.** Heparin and low molecular weight heparin. *Chest* Vol 119, N°1 Jan 2001. 1-57.
6. **Grant W, Holick M.** Benefits and requirements of Vitamin D for optimal health: A review. *Alternative medicine review.* 2005V 10, N2. 94-110,
7. **Hollis . B, Wagner C.** Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.*2004; 79: 717-26.

EFFECTOS TERATOGENICOS DE LAS ENFERMEDADES ENDOCRINOLOGICAS

DR. PABLO BARBERO

Los agentes teratogénicos son todos aquellos factores ambientales que al actuar durante el embarazo pueden provocar un defecto congénito, entendiendo como tal a toda alteración estructural, funcional o metabólica, que resulta de un desarrollo prenatal anormal. Los defectos congénitos se presentan en el 3% al 5 % de los recién nacidos y son la segunda causa de muerte en niños menores de 5 años en nuestro país. Este grupo de enfermedades son de causa básicamente genética, ambiental (teratogénicos) o multifactorial (mixta); sin embargo aun no conocemos las causas de la mayoría de los defectos congénitos. Los agentes teratogénicos son un grupo muy heterogéneo e incluyen: medicamentos, infecciones, contaminantes, drogas de abuso, radiaciones ionizantes y enfermedades maternas, entre otros. Si bien existen criterios para establecer la teratogenicidad de factores ambientales en humanos; frecuentemente la información disponible es parcial y por lo tanto no podemos definir claramente los riesgos. Las fuentes de información provienen básicamente de estudios *in vitro*, estudios en animales o estudios en humanos. Los tests *in vitro* y los estudios en animales pueden orientar sobre posibles riesgos en humanos, sin embargo no podemos extrapolar en forma directa la información proveniente de los mismos. Los datos en seres humanos provienen de series de casos y de estudios epidemiológicos.

Las enfermedades endocrinológicas maternas o sus tratamientos representan un grupo de agentes ambientales que tiene importantes implicancias en el desarrollo embriofetal. Una de las enfermedades con mayor importancia en este grupo es la diabetes mellitas, dado que afecta a una de cada 200 mujeres en edad fértil. La embriopatía diabética incluye la alteración de diferentes órganos. La amplia variabilidad de los defectos observados indica que posiblemente el efecto teratogénico de la diabetes ocurra en un período muy precoz del desarrollo. En un estudio efectuado, con datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas se ha observado que las malformaciones más frecuentes asociadas a la diabetes materna en nuestra población fueron las cardiopatías congénitas, identificándose también asociación significativa con otros defectos como agenesia renal, microcefalia y anomalías auriculares.

Las enfermedades tiroideas maternas, así como sus tratamientos, también pueden afectar seriamente el desarrollo embriofetal.

El hipotiroidismo materno no tratado durante el embarazo afecta el desarrollo cognitivo en la descendencia. Esta situación se ve muy agravada si el déficit de la función tiroidea es causado por un escaso aporte de yodo. La deficiencia de yodo es considerada uno de los factores teratogénicos con mayor implicancia en la salud pública mundial, siendo aun hoy una de las causas más frecuentes de retardo mental evitable.

Una situación que se observa ocasionalmente en la práctica asistencial es el uso de I131 con fines diagnósticos y eventualmente también terapéuticos en mujeres con embarazos inadvertidos. En estos casos puede afectarse la tiroides fetal por lo cual es necesaria una adecuada evaluación que incluya la dosimetría interna del radioisótopo.

Una situación menos clara es la que se presenta en el hipertiroidismo materno. Esta enfermedad ha sido asociada a ciertas alteraciones fetales: craneosinostosis, hidrops y aun óbito fetal. El tratamiento durante el embarazo debe realizarse con anti-tiroideos (metimazol o propiltiuracilo). Sin embargo, el uso principalmente de metimazol se ha asociado con la presencia de ciertos defectos congénitos en la descendencia: aplasia cutis, atresia de coanas, atresia de esófago, onfalocelo y retraso mental. Estas anomalías se han descrito en casos reportados pero no han sido detectadas en estudios epidemiológicos. Recientemente hemos efectuado un estudio de tipo caso-control con 61 niños afectados con atresia de coanas y un grupo control de 183 niños sin este defecto. El antecedente de hipertiroidismo materno tratado con metimazol se observó en 10/61 casos

y solo en 2/183 controles OR=17.75; CI95%=3.49-121.40). Si bien aun no se ha podido establecer cuál es el factor teratogénico (hipertiroidismo materno o metimazol), existen elementos para sospechar que posiblemente sea la enfermedad la asociada al menos con algunos de los defectos reportados.

La prevención primaria de los defectos congénitos debería ser una de las áreas prioritarias en salud reproductiva. El adecuado control y detección de patologías endocrinológicas en mujeres en edad fértil, así como la profundización de las investigaciones en el área permitirán una reducción en la prevalencia de los defectos congénitos en la población.

TOXICIDAD DE LOS CONTAMINANTES AMBIENTALES SOBRE LA FUNCION OVARICA

DRA. ALICIA FALETTI

La supervivencia de una especie depende de la integridad de su sistema reproductivo. Los avances tecnológicos y científicos han extendido de manera significativa la vida y asimismo han mejorado la calidad de la misma. Pero concomitante con estos avances, el desarrollo industrial aportó demasiadas sustancias químicas de uso común que dañaron significativamente nuestro entorno. El impacto de muchas sustancias sobre el sistema reproductor se ha acentuado en los últimos años, sobre todo si tenemos en cuenta la significativa disminución en la tasa de fertilidad. El sistema reproductor es muy sensible a la acción de un agente tóxico, con algunas poblaciones más vulnerables que otras. Pero un organismo en desarrollo de cualquier especie, es indudablemente el principal blanco de un agente tóxico.

Los contaminantes orgánicos persistentes son sustancias químicas con diferentes estructuras que producen una gran variedad de efectos nocivos sobre la salud humana y animal. Los miembros de esta familia incluyen a los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) y halogenados que son en su mayoría contaminantes industriales tales como los bifenilos policlorados (PCBs), dioxinas (PCDDs), bifenilos polibromados (PBBs), dibenzofuranos (PCDFs), ftalatos y muchos más. Son altamente tóxicos ya que son persistentes en el ambiente, lipofílicos y estables químicamente, sufren poca biotransformación, por lo que se bioacumulan en cualquier organismo y por lo tanto en la cadena alimentaria. Varios estudios confirmaron la presencia de PCBs, PCDDs y PCDFs en fluido folicular humano. Estos estudios revelaron que más de la mitad de las mujeres incluidas en programas de fertilidad estuvieron expuestas a niveles de contaminantes ambientales suficientes para ser detectados en suero y fluido folicular. Ni siquiera un recién nacido está libre de ellos. Están presentes desde el momento de la concepción ya que se transmiten a través de la placenta y la leche materna. La mayoría de estos compuestos producen cambios bioquímicos o respuestas tóxicas sobre la salud reproductiva, incluso a muy bajas concentraciones, por interactuar con el receptor de los hidrocarburos aromáticos (AhR), presente en numerosos tejidos reproductivos incluyendo al ovario. La principal ruta de exposición humana de estos compuestos es a través de la ingesta de aguas o alimentos contaminados. La exposición a estos tóxicos ambientales puede comprometer severamente la función ovárica por uno o varios mecanismos posibles. Los sitios de acción incluyen el sistema hipotálamo-hipófisis con alteración del patrón de secreción normal de las gonadotropinas o en el ovario mismo afectando la maduración del oocito y/o directamente anulando al oocito mismo. Los mecanismos por el cual los contaminantes ambientales ejercen su acción tóxica sobre el oocito puede ser directa o indirecta alterando los distintos estadios de desarrollo por acción sobre las distintas células foliculares que protegen, nutren e interactúan con el oocito. La pérdida de integridad de esas células foliculares puede comprometer la capacidad de mantener la viabilidad del oocito, bloquear la esteroidogénesis, la que a su vez altera el balance endócrino y llevar a la disfunción ovárica con la consecuente infertilidad. En algunos estudios, según la dosis utilizada, no se observó un efecto inmediato sobre la maduración del oocito, pero se observó claramente efectos negativos sobre la posterior fertilización o desarrollo embrionario de estos mismos oocitos. Por lo tanto para realizar una evaluación completa del riesgo de estos compuestos se necesita una exhaustiva investigación toxicológica sobre todas las etapas del desarrollo del oocito.