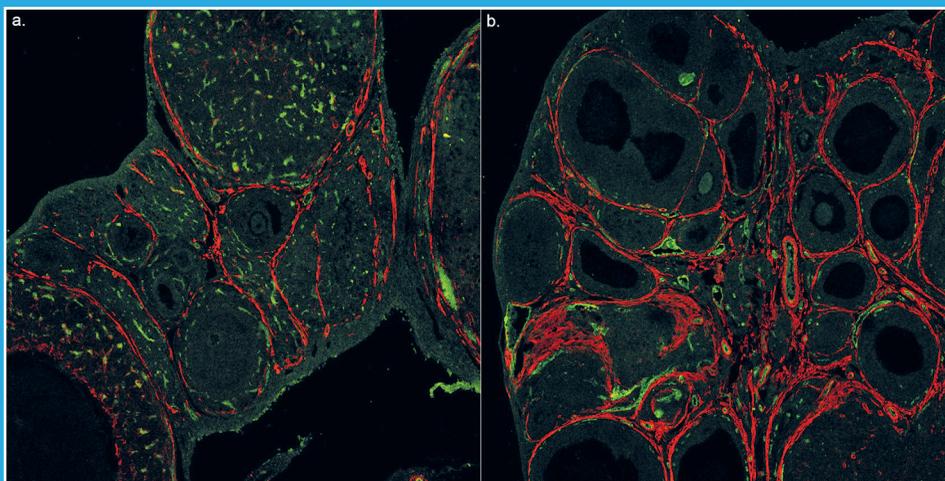


# Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



## Contenido de este número:

- Premio Bioquímico Prof. Dra. Josefina Varela 2018: Utilidad del ácido úrico en la predicción de la preeclampsia
- Disfunción vascular en el ovario: relevancia en la fisiopatología del síndrome del ovario poliquístico
- Uso de terapia hormonal en pacientes con BRCA (*breast cancer gen*) mutado: ¿es posible?
- Anticoncepción hormonal y riesgo de cáncer de mama: a propósito del estudio "*Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer*"
- Resumen práctico de las Guías 2017 para el diagnóstico y manejo de la patología tiroidea durante el embarazo y el posparto publicadas por la Sociedad Americana de Tiroides (ATA). Parte II

# Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



AFILIADA A LA INTERNATIONAL SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY (ISGE) Y A LA FEDERACIÓN LATINA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA (FLEG)

Año 25 • Volumen XXV • N° 1 • Junio de 2018 • ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

## COMISIÓN DIRECTIVA 2018

**Presidenta:** **Dra. Sandra Demayo**  
**Vicepresidente:** **Dr. Domingo Mugnolo**  
**Secretaria:** **Dra. Adriana Monastero**  
**Prosecretaria:** **Dra. Karina Tozzi**

**Tesorera:** **Dra. Lara Miechi**

**Protesorera:** **Dra. Laura Mittelberg**

**Vocales Titulares:** **Dra. María Belén Pérez Lana, Dra. Constanza Franco, Dra. Roxana Reynoso, Dra. Alicia Jawerbaum**

**Vocales Suplentes:** **Dra. Lorena Giannoni, Dra. Marina Gelin, Dra. Claudia Vélez, Dra. Karina Sternberg**

## COMITÉ EDITORIAL

**Directora de Publicaciones:** **Dra. Alicia Jawerbaum**, Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora Principal del CONICET, Directora del Laboratorio de Reproducción y Metabolismo del CEFYBO-CONICET, Facultad de Medicina (UBA), CABA, Argentina.

**Subdirector:** **Dra. Claudia Peyrallo**, Médica Ginecóloga Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Integrante de la Sección Reproducción del Servicio de Ginecología del Hospital Rivadavia, Jefa de Endocrinología Ginecológica del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Fundación Favalaro, Docente (UBA), CABA, Argentina.  
**Dra. Roxana Reynoso**, Doctora en Bioquímica (UBA), Especialista en Endocrinología ABA-SAEM, Bioquímica especialista en Endocrinología Ginecológica

y Reproductiva (SAEGRE), Docente II Cátedra de Fisiología, Facultad de Medicina (UBA), Investigadora Laboratorio de Endocrinología (UBA), CABA, Argentina.

**Colaboradores:** **Dra. Laura Estela Boero**, Bioquímica por la Universidad Nacional de Tucumán, Doctora en Bioquímica (UBA), Área Bioquímica Clínica, Especialista en Bioquímica Clínica, Área Endocrinología, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Docente con Formación Pedagógica en Enseñanza Universitaria, Orientación Ciencias de la Salud, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), CABA, Argentina.  
**Dr. Gabriel Faraj**, Endocrinólogo Universitario, Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Subjefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Churrucá-Visca, Subdirector de la Carrera de Médicos Especialistas en Endocrinología (UBA), CABA, Argentina.  
**Dra. Adriana Monastero**, Ginecóloga y Obstetra

(UBA), Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE), Magister en Psiconeuroinmunoendocrinología Universidad Favalaro, CABA, Argentina, Fellow del American College of Gynecology and Obstetrics.  
**Dra. Luciana Porrati**, Médica Ginecóloga y Obstetra, Especialista en Medicina Endocrina y Reproductiva, Médica asociada en el Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER), Médica de la Sección de Reproducción del Hospital Bernardino Rivadavia, CABA, Argentina.  
**Dra. Mariela Bilotas**, Doctora en Ciencias Biológicas (UBA), Investigadora Adjunta del CONICET, Laboratorio de Inmunología de la Reproducción, IBYME-CONICET.  
**Dra. Rosanna Ramhorst**, Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora Independiente del CONICET, Laboratorio de Inmunofarmacología IQUBICEN-CONICET, Profesora Adjunta de la Universidad de Buenos Aires (UBA), CABA, Argentina

## Propietaria:

Asociación Civil Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

## Domicilio Legal de la Revista:

Viamonte 2660, piso 6°, ofic. D (C1056ABR), CABA, Argentina  
Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor:  
Exp. N° 5.351.751. ISSN 1515-8845 (impresa)  
ISSN 2469-0252 (en línea)

## Edita:

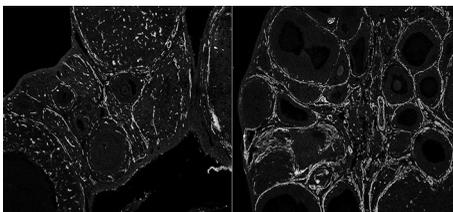
Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.  
Socio Gerente: Facundo Lugones  
Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti  
Coordinación Editorial: Ed. Carolina Bustos  
Av. Acoyte 25, 4° piso, ofic. E (C1405BFA), CABA, Argentina. Tel.: (011) 4903-1090/2210  
E-mail: administracion@lugones.com.ar  
www.lugoneseditorial.com.ar

Año 25 • Volumen XXV • N° 1 • Junio de 2018

Imprenta: Gráfica Offset SRL. Domicilio: Santa Elena 328, CABA, Argentina

La presente edición está impresa en papel libre de cloro.

## Tapa



Vasculatura ovárica en ratas control y ratas a las que se les ha inducido el síndrome del ovario poliquístico mediante la administración posnatal de andrógenos. Color verde: factor de Von Willebrand (marcador de células endoteliales); color rojo: alfa actina de músculo liso (marcador de células periendoeliales).

Fotos: Mariana Di Pietro, Dalhia Abramovich

## Comité Científico

### Presidente

Dr. Gabriel Fiszbajn

### Integrantes

Dr. Manuel Nölting  
Dr. Sebastián Gogorza  
Dra. Susana Kopelman  
Dra. Nora Moses  
Dra. Alicia Jawerbaum  
Dr. Domingo Mugnolo  
Dra. María Teresa Nofal  
Dra. María Belén Pérez Lana  
Dra. Claudia Peyrallo  
Dra. Susana Pilnik

### Capacitación Superior Córdoba

Dr. Natalio Kuperman  
Dra. Viviana Mesch  
Dra. Mónica Ñáñez  
Dra. Lara Miechi

### Capacitación Superior Santiago del Estero

Dr. Manuel Nölting  
Dr. Ricardo Aznarez  
Dra. Claudia Vélez  
Dra. Claudia Trejo  
Dra. Alejandra Belardo

## Comité de Certificación y Recertificación

### Coordinadoras

Dra. Susana Kopelman  
Dra. Roxana Reynoso

### Miembros

Dr. Manuel Nölting  
Dr. Héctor Miechi  
Dra. Viviana Mesch

## Comunicación Institucional

Dra. Lorena Gianotti  
Dra. Valeria Servetti

## Directores de Cursos

### Capacitación Superior Buenos Aires

Dr. Gabriel Fiszbajn  
Dra. Laura Mitelberg  
Dra. Claudia Peyrallo

### Curso Universitario de Especialización La Plata

Dr. Orlando Forestieri  
Dra. Susana Kopelman  
Dra. Susana Pilnik  
Dr. Domingo Mugnolo

### Capacitación Superior Bahía Blanca

Dra. Sandra Antista  
Dr. Damián Branca  
Dra. María José Iturria  
Dra. Karina Tozzi

## Coordinadores de Cursos

### De Buenos Aires

Dra. Lorena Giannoni  
Dra. Estela Rey

### De La Plata

Dra. María Belén Pérez Lana  
Dra. Karina Tozzi

### De Bahía Blanca

Dra. María Laura Cesarato  
Dra. Marina Gelín  
Dra. Karina Sternberg

### De Córdoba

Dra. Vanina Drappa  
Dra. Valeria Servetti

### De Santiago del Estero

Dra. Érika Abelleira  
Dra. Mariana Angeloni

## Delegados Sociedades Internacionales

Dr. Manuel Nölting  
Dra. Susana Pilnik

## Filiales

### Filial Sur

Director: Dr. Fabián Gómez Giglio

### Filial NOA

Director: Dr. Néstor Zurrueta

### Filial Litoral

Director: Dr. Héctor Miechi

### Filial Cuyo. Sede San Juan

Directora: Dra. Graciela Schabelman

### Filial Córdoba Centro

Director: Dr. Natalio Kuperman

## Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Viamonte 2660, piso 6°, of. D (C1056ABR), (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (5411) 4961-0290. Email: saegre@saegre.org.ar. Sitio web: www.saegre.org.ar

Esta publicación ha sido seleccionada y será indizada para la base de datos LILACS - Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud de publicaciones científicas y la base de datos BINACIS - Bibliografía Nacional en Ciencias de la Salud de Argentina. Estas bases de datos están accesibles desde el sitio de la Biblioteca Virtual en Salud de Argentina en: <http://www.bvs.org.ar> y a nivel regional en el sitio: <http://www.bireme.br>

## ÍNDICE

### TRABAJO ORIGINAL

- Premio Bioquímico Prof. Dra. Josefina Varela 2018: Utilidad del ácido úrico en la predicción de la preeclampsia 1  
Ana I. Corominas, Silvia Balconi, María Ortiz, Mariana Farina, Nora Martínez, Alicia E. Damiano

### ACTUALIZACIÓN

- Disfunción vascular en el ovario: relevancia en la fisiopatología del síndrome del ovario poliquístico 9  
Dalhia Abramovich
- Uso de terapia hormonal en pacientes con BRCA (breast cancer gen) mutado: ¿es posible? 18  
María Alejandra Belardo, Malena María Cavanna, Bárbara De Nardo

### REVISIÓN

- Anticoncepción hormonal y riesgo de cáncer de mama: a propósito del estudio "Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer" 26  
Patricio Barriga P, Paula Vanhauwaert S, Arnaldo Porcile J
- Resumen práctico de las Guías 2017 para el diagnóstico y manejo de la patología tiroidea durante el embarazo y el posparto publicadas por la Sociedad Americana de Tiroides (ATA). Parte II 30  
Julieta Calé

### ANÁLISIS CRÍTICOS POR EXPERTOS DE TRABAJOS SELECCIONADOS

- Concepción después de la cirugía bariátrica 38  
Comentario: Dr. Adolfo Luis Martire

### NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- Klotho- $\beta$  sostiene la biología de GnRH posnatal y da un giro en el proceso puberal 40

## INDEX

### ORIGINAL ARTICLE

- Biochemical Award: Prof. Dra. Josefina Varela 2018: Uric acid utility in the prediction of preeclampsia 1  
Ana I. Corominas, Silvia Balconi, María Ortiz, Mariana Farina, Nora Martínez, Alicia E. Damiano

### UPDATE

- Vascular dysfunction in the ovary: relevance in polycystic ovary syndrome physiopathology 9  
Dalhia Abramovich
- Use of hormone therapy in patients with mutated BRCA: is it possible? 18  
María Alejandra Belardo, Malena María Cavanna, Bárbara De Nardo

### REVIEW

- Update regarding the study "Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer" 26  
Patricio Barriga P, Paula Vanhauwaert S, Arnaldo Porcile J
- Practical summary of the 2017 Guidelines of the American Thyroid Association (ATA) for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Part II 30  
Julieta Calé

### CRITICAL ANALYSIS OF SELECTED ARTICLES: EXPERTS' OPINIONS

- Contraception and conception after bariatric surgery 38  
Comment: Dr. Adolfo Luis Martire

### NOVEL ARTICLE

- $\beta$ -klotho sustains postnatal GnRH biology and spins thread of puberty 40

## REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

### Generalidades

Se podrán enviar artículos para publicar en las siguientes secciones: Trabajo original de Investigación (requiere resultados originales, no publicados previamente en otras Revistas Nacionales e Internacionales); Actualización; Revisión; Casos Clínicos (en estas tres secciones los trabajos se realizarán por invitación del Comité Editorial, deben ser originales, no publicados previamente en Revistas Nacionales e Internacionales y deberán citarse las fuentes de los mismos); y Correo de lectores.

Los manuscritos deben tipearse a doble espacio en papel tamaño A4, en Word for Windows, fuente Times New Roman, tamaño 12, con márgenes de al menos 25 mm. Los autores deberán enviar original y copia en papel, y una versión electrónica (e-mail, disquete o disco compacto).

### Contenido de la Revista

La Revista consta de los siguientes espacios: Trabajo Original de Investigación; Trabajos distinguidos; Actualización; Revisión; Análisis Crítico; Casos Clínicos; Novedades bibliográficas; Sesión científica; Simposio; Cursos; Correo de lectores; Calendario de eventos; Reglamento de publicaciones.

Todos los artículos enviados deberán incluir en la primera página:

Título completo del artículo en castellano y en inglés; nombre y apellido del/los autor/es; título profesional; institución/es afiliada/s; dirección postal y electrónica del autor principal. Se deberá incluir además un título breve, de menos de 50 caracteres. Se debe utilizar el formato que se ejemplifica a continuación:

**La endometriosis es un factor de riesgo de hemoperitoneo espontáneo durante el embarazo**

*Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy*  
Ivo A. Brosens, Luca Fesi, Jan J. Brosens

*Leuven Institute for Fertility and Embryology, Leuven, Belgium*

*E-mail: info@lifelieven.be*

### Actualizaciones y Revisiones

Se deberá incluir un resumen de menos de 250 palabras en castellano y en inglés, y hasta 6 palabras clave.

### Trabajos originales de investigación

Se deberá configurar el manuscrito de la siguiente forma: resumen en castellano e inglés, que deberá incluir el objetivo, diseño, metodología, los resultados y las conclusiones, de extensión no superior a las 250 palabras. Hasta 6 palabras clave. Secciones: Introducción; Materiales y métodos; Resultados; Discusión; Agradecimientos; Referencias; Tablas; Figuras; Epígrafes.

### Casos Clínicos

Los casos clínicos deben ser concisos, informativos y con un límite de hasta 10 páginas a doble espacio, con hasta dos tablas/figuras.

### Correo de lectores

Esta sección consiste en un espacio para comentarios de artículos publicados o comunicaciones de interés. Las cartas no deben exceder las 600 palabras, a doble espacio y con un límite de hasta 10 referencias. Incluir dirección completa, teléfono/fax y dirección de correo electrónico. No incluir resumen ni título en inglés. El editor de la REVISTA SAEGRE se reserva el derecho de acortar las cartas que no se ajusten a las especificaciones mencionadas y realizar todo cambio que considere necesario con el objetivo de mantener el estilo de la Revista.

### Referencias bibliográficas

Se solicita prestar especial atención para incluir y utilizar el formato apropiado al citar las referencias bibliográficas. Se debe utilizar el estilo Vancouver. El número de referencias máximo por artículo es 50. Numerar las referencias bibliográficas en forma consecutiva, en el orden en que fueron mencionadas por primera vez en el texto y entre paréntesis (Ejemplos: Texto (1), Texto (1-3), que identifica las citas 1 y 3, Texto (1,4), que identifica las citas 1 y 4, Texto (1, 5-7) que identifica las citas 1 y 5 a 7). En cada una de ellas deben figurar todos los autores si el trabajo tuviera hasta 6 autores, o 6 autores, seguido de "et al." si tuviera más de 6 autores. Las referencias bibliográficas que aparecen por primera vez en tablas y figuras deben ser numeradas en el orden que sigue el texto en donde se menciona el texto o la figura. Las observaciones personales no publicadas o comunicaciones personales no podrán ser utilizadas como referencias. Pueden incluirse referencias a textos aceptados no publicados aún agregando la frase "en prensa". La información de artículos en

vías de aceptación puede ser incluida como "observaciones no publicadas".

Se debe utilizar el formato de referencias bibliográficas que se ejemplifica a continuación:

#### • Artículos de Revistas

1. Takihara H, Sakatoku J, Cockett ATK. The pathophysiology of varicocele in male infertility. *Fertil Steril*. 1991;55:861-8.

#### • Libros

2. Colson JH, Armour WJ. *Sports injuries and their treatment*, 2nd ed. rev. London: S. Paul; 1986:478.  
3. Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. En: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*, Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-72.

#### • Resúmenes publicados en actos de Congresos y Simposios

4. O'Hanley P, Sukri N, Intan N. Morbidity and mortality trends of typhoid fever due to *Salmonella typhi* at the Infectious Disease Hospital (IDH) in North Jakarta from 1984 to 1991 [abstract no. 945]. En: Program and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1992:268.

#### • Cartas

5. Kremer J. Yardsticks for successful donor insemination [letter]. *Fertil Steril*. 1991;55:1023-4.

#### • En Prensa

6. Lillywhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. *Science* 2009 (En prensa).

#### • Textos electrónicos, bases de datos y programas informáticos

7. Library of Congress. History and development of the Library of Congress machine-assisted realization of the virtual electronic library [en línea]. [Washington, DC: Library of Congress], 15 June 1993. <gopher://lcmrveloc.gov:70/00/about/history> [Consulta: 5 mayo 1997].

#### Las características de las citas electrónicas son:

Responsable principal. Título [tipo de soporte]. Responsable(s) secundario(s)\*. Edición. Lugar de publicación: editor, fecha de publicación, fecha de actualización/revisión. Descripción física\*. (Colección)\*. Notas\*. Disponibilidad y acceso\*\* [Fecha de consulta]\*\*. Número normalizado\*.

Los elementos en letra cursiva deben ir en cursiva o subrayados en la referencia; los elementos entre corchetes deben anotarse con esta puntuación; los elementos señalados con un asterisco (\*) son opcionales; los elementos señalados con dos asteriscos (\*\*) son obligatorios en el caso de los documentos en línea.

#### • Abreviaturas y símbolos

Utilizar sólo abreviaturas estándar; en caso contrario, definir las la primera vez que son utilizadas y procurar no incluirlas en exceso.

#### • Tablas

Deberán tipearse a doble espacio en páginas separadas y deberán ser numeradas en números arábigos en el orden que fueron citadas en el texto por primera vez. Los textos explicativos se incluirán en la forma de notas de pie de página, no en el encabezado. Para las notas de pie de página, utilizar letras minúsculas en forma secuencial (a, b, c, etc.) en superíndice. Las tablas se referirán en el texto entre paréntesis, en letra mayúscula, y en números arábigos consecutivos, ejemplo (TABLA 1).

#### • Ilustraciones y epígrafes

No se aceptarán gráficos ni fotos en color. Las fotografías se enviarán en blanco y negro, en formato digital y con la mayor resolución posible (mayor de 200 ppp o, de ser posible, mayor de 280 ppp). Las ilustraciones se referirán en el texto entre paréntesis, en letra mayúscula y en números arábigos consecutivos, ejemplo (FIGURA 1). Los epígrafes (aclaraciones de las figuras) deberán tipearse a doble espacio al pie de la figura correspondiente.

#### • Permisos

Se deberá incluir la leyenda: Conflicto de interés: ninguno o especificar el conflicto de interés existente. Todo material tomado de otras fuentes, incluyendo figuras y/o tablas, debe ser citado y en caso de ser mayor a un resumen (250 palabras), deberá estar acompañado de un consentimiento por escrito que otorgue el permiso a la REVISTA DE SAEGRE para su reproducción.

# Premio Bioquímico Prof. Dra. Josefina Varela 2018: Utilidad del ácido úrico en la predicción de la preeclampsia

## Biochemical Award: Prof. Dra. Josefina Varela 2018: Uric acid utility in the prediction of preeclampsia

Ana I. Corominas<sup>1</sup>, Silvia Balconi<sup>1</sup>, María Ortiz<sup>1</sup>, Mariana Farina<sup>2</sup>, Nora Martínez<sup>3</sup> y Alicia E. Damiano<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Nacional Prof. Dr. A. Posadas, Haedo, Provincia de Buenos Aires

<sup>2</sup>Laboratorio de Fisiopatología Placentaria, CEFYBO-CONICET, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina

<sup>3</sup>Laboratorio de Biología de la Reproducción, IFIBIO-CONICET, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina

<sup>4</sup>Cátedra de Biología Celular y Molecular, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina

Contacto de la autora: Alicia E. Damiano

E-mail: adamiano@ffybio.uba.ar

Correspondencia: Cátedra de Biología Celular y Molecular, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956 1er piso (1113), CABA, Argentina

Recibido: 3/5/2018 Aceptado: 3/6/2018

Conflicto de interés: las autoras declaran no tener conflictos de interés.

### Resumen

**Introducción:** si bien se conoce que existe una asociación entre los niveles elevados de ácido úrico y la preeclampsia, su utilidad clínica es aún controvertida. Nuestra hipótesis es que el aumento del ácido úrico se produce en etapas tempranas del desarrollo de las patologías hipertensivas gestacionales y que puede ser una molécula candidata para el monitoreo del riesgo de preeclampsia.

**Objetivo:** caracterizar la utilidad diagnóstica del ácido úrico en la predicción de la preeclampsia.

**Métodos:** se realizó un estudio prospectivo con las pacientes atendidas durante su embarazo y parto en el Hospital Posadas en 2014. Se determinaron los niveles de ácido úrico sérico antes y después de la semana 20 de gestación, previo al diagnóstico de preeclampsia. En todos los casos se cuantificó la proteinuria. Se calculó la razón de uricemias (uricemia medida después de las 20 semanas de gestación/uricemia medida antes de las 20 semanas de gestación). Se consideraron una razón de los niveles de ácido úrico mayor de 1,5 y una proteinuria mayor de 300 mg/24 horas como valores positivos para el análisis. Se analizaron las curvas ROC (*receiver operating characteristics*) o curvas de características operativas para el receptor para la razón de ácidos úricos y las proteinurias positivas. Los indicadores estudiados fueron área bajo la curva, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

**Resultados:** se analizaron 810 gestaciones normales y 315 patológicas (40 presentaron preeclampsia, 23 hipertensión gestacional, 31 hipertensión previa, 140 diabetes, 71 parto prematuro o rotura prematura de membranas, 8 restricción del crecimiento intrauterino y 2 lupus). El área bajo la curva para la razón de ácidos úricos mayor de 1,5 en las gestaciones con preeclampsia fue de 0,872 (0,805-0,939) con VPP y VPN de 26% y de 98,6%, respectivamente. El área bajo la curva para las proteinurias positivas fue de 0,823 (0,724-0,922) con VPP de 17,5% y VPN de 98,5%.

Cuando se incluyeron ambas determinaciones en las curvas ROC, el área bajo la curva fue de 0,871 (0,802-0,940) con VPP de 13,3 y VPN de 99,3.

**Conclusiones:** la razón de los niveles de ácido úrico y la proteinuria tienen un buen valor predictivo negativo para el monitoreo del riesgo de las embarazadas que pueden desarrollar preeclampsia.

El análisis de la uricemia junto con el de la proteinuria de 24 horas permitirá descartar a aquellas gestantes que no corren riesgo de sufrir esta patología.

**Palabras clave:** Preeclampsia, biomarcador, razón de uricemias.

### Abstract

**Introduction:** it is well-known the relationship between uric acid levels and the severity of preeclampsia, but its clinical utility is still controversial. Our hypothesis is that the increase in uric acid occurs in the early stages of hypertensive gestational pathologies development and that it can be a candidate molecule for monitoring the risk of preeclampsia.

**Objective:** to characterize the diagnostic utility of uric acid levels for the prediction of preeclampsia.

**Methods:** we conducted a prospective approach in which all patients who attended her pregnancy in the Hospital Posadas during 2014 were studied. Serum uric acid levels, urea and creatinine were measured and evaluated before and after the 20th week of gestation previous the onset of preeclampsia. In all cases, proteinuria was quantified.

The uricemia ratio (uricemia measured after 20th week of gestation / uricemia measured before 20th week of gestation) was calculated. A ratio of uric acid levels greater than 1.5 and proteinuria higher than 300 mg/24 hours were considered as positive values for the analysis. Receiver operating curves (ROC) of uric acid levels ratio and the ROC of proteinuria were analyzed. The parameters studied were area under the curve (ROC area), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV).

**Results:** we analyzed 810 normal pregnancies and 315 pathological pregnancies (40 preeclampsia, 23 gestational hypertension, 31 basal hypertension, 140 diabetes, 71 premature birth or premature rupture of membranes, 8 with intrauterine growth retardation and 2 with lupus). The ROC area for uric acid ratios > 1.5 for preeclamptic pregnancies was 0.872 (0.805-0.939) with PPV and NPV of 26% and 98.6%, respectively. The ROC area for positive proteinuria was 0.823 (0.724-0.922) with PPV 17.5% and NPV 98.5%. When both determinations were included, the ROC area was 0.871 (0.802-0.940) with PPV:13.3 and NPV: 99.3.

**Conclusions:** the ratio of uric acid levels and proteinuria have a good negative predictive value for monitoring the risk of pregnant women who may develop preeclampsia. Therefore, we suggest that a combination of the uricemia and proteinuria of 24 h can be helpful to discard those pregnant women who are not at risk of suffering this pathology.

**Key words:** Preeclampsia, biomarcador, razón de uricemias.

## INTRODUCCIÓN

La gestación es un estado fisiológico que presenta numerosos cambios bioquímicos. Muchos de estos cambios se asocian con un aumento del estrés oxidativo que se incrementa en las gestaciones complicadas con preeclampsia<sup>1-3</sup>.

La preeclampsia es un trastorno multisistémico de etiología desconocida, exclusivo de la gestación humana, cuya incidencia es causante de una elevada morbimortalidad materna y fetal. Afecta a 3-5% de todas las gestaciones y es responsable de aproximadamente el 12% de las muertes maternas en el mundo<sup>4,5</sup>.

Si bien la etiología de la preeclampsia se desconoce, se la asocia con una placentación defectuosa que dispara una cascada de eventos que incluyen estrés oxidativo, reacción inflamatoria exacerbada, desbalance angiogénico y disfunción endotelial<sup>6-9</sup>.

El diagnóstico de preeclampsia se realiza tradicionalmente a partir de la detección de hipertensión y proteinuria después de la semana 20 de gestación<sup>4</sup>. El abordaje terapéutico debe llevarse a cabo en un centro de máxima complejidad tanto para la madre como para el recién nacido<sup>4,5</sup>. Se trata de un abordaje sintomático, que incluye el monitoreo fetal y materno continuo, con el objetivo de evitar la progresión hacia el compromiso sistémico a eclampsia o síndrome de HELLP. Por lo tanto, la detección del riesgo, el diagnóstico y la derivación oportuna a un centro de complejidad son fundamentales para que el tratamiento sea aplicado a tiempo y logre su resultado.

A pesar de las décadas de investigación, y dadas las graves consecuencias de estas complicaciones, es aún un desafío predecir qué mujeres están en riesgo de desarrollar preeclampsia, tema de crucial importancia que podría ayudar a definir un protocolo de control más intensivo para lograr un resultado óptimo.

Desde el punto de vista de la salud pública, esto contribuiría, además, a racionalizar los recursos por emplear y a evitar las complicaciones y los gastos innecesarios. La elección de un biomarcador no solo debe estar relacionada con sus características biológicas y su participación en la patogenia de la enfermedad, sino también con la factibilidad de utilizarlo como herramienta de rastreo. Un marcador que requiera una tecnología sofisticada y que no muestre un costo-beneficio realmente positivo sería inaplicable.

El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas y se sintetiza mediante la enzi-

ma xantina-oxidasa<sup>10</sup>. Debido a sus propiedades como un depurador natural de radicales libres, se lo ha propuesto como un marcador de estrés oxidativo, lesión tisular y disfunción renal<sup>11,12</sup> y se lo considera un factor de riesgo para hipertensión, enfermedad cardiovascular o renal y síndrome metabólico en la población no embarazada<sup>13-16</sup>. La determinación de este metabolito se utiliza ampliamente como marcador de disfunción renal y de seguimiento de las patologías gotosas, ya que a niveles superiores al valor normal se precipita y forma cristales que desencadenan una reacción inflamatoria en las articulaciones<sup>17</sup>.

Numerosas evidencias muestran que, en los embarazos sin complicaciones, las concentraciones séricas de ácido úrico son un 25-35% más bajas en comparación con los valores de referencia en las mujeres no embarazadas<sup>18-22</sup> como consecuencia de la expansión del volumen sanguíneo inducida por el embarazo, el aumento del flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y la acción uricosúrica del estrógeno<sup>23</sup>.

Sin embargo, a medida que avanza la gestación, los niveles séricos de ácido úrico aumentan levemente<sup>18-22</sup> de manera fisiológica, debido tal vez al aumento de la producción fetal, la disminución de la unión a la albúmina y la disminución del aclaramiento (*clearance*) del ácido úrico, y alcanza, hacia el final del embarazo, valores cercanos a los detectados en las mujeres no embarazadas<sup>21</sup>.

Desde el comienzo del siglo pasado se reconoce una asociación entre los niveles séricos elevados de ácido úrico y la preeclampsia<sup>24</sup>, planteándose que el aumento de este metabolito sería un marcador de la gravedad de la enfermedad cuando los síntomas ya se han manifestado. Sin embargo, la utilidad clínica de este conocimiento aún se debate<sup>25-32</sup>.

La evidencia sugiere que la disminución de la excreción tubular renal puede ser responsable del aumento de los niveles séricos de ácido úrico en la preeclampsia y que el inicio del aclaramiento anormal del ácido úrico precede cualquier disminución mensurable en la tasa de filtración glomerular<sup>33,34</sup>. Además, recientemente se ha propuesto un aumento del estrés oxidativo y la formación de especies reactivas de oxígeno como otras fuentes que contribuyen a la hiperuricemia observada en la preeclampsia<sup>33,34</sup>.

A pesar de estos antecedentes, la determinación de las concentraciones séricas de ácido úrico en el control de la hipertensión durante el embarazo ha demostrado ser mínimamente predictiva o no pre-

dictiva, quizá porque se la realizaba al comienzo o al final de la gestación, después de la aparición de las manifestaciones clínicas<sup>30-32</sup>.

En un estudio retrospectivo reciente, describimos que la medición periódica de los niveles séricos de ácido úrico antes y después de las 20 semanas de gestación podría ser útil para definir a un grupo de gestantes con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, antes de la aparición de los síntomas clínicos de este síndrome. Sin embargo, su valor predictivo positivo es discutido<sup>28</sup>.

Nuestra hipótesis plantea que el aumento del ácido úrico ocurre en etapas tempranas del desarrollo de las patologías hipertensivas gestacionales y que puede ser una molécula candidata para el monitoreo del riesgo de preeclampsia.

Nuestro objetivo fue caracterizar la utilidad diagnóstica del ácido úrico en la predicción de las distintas presentaciones de preeclampsia, mediante un estudio prospectivo, a fin de contribuir al cuidado del embarazo y el parto. Para ello, estudiamos el comportamiento de los niveles de ácido úrico durante la gestación y su valor predictivo para definir el riesgo de desarrollar este síndrome.

## MÉTODOS

En este trabajo realizamos un estudio prospectivo observacional para examinar el comportamiento de los niveles séricos de ácido úrico durante el embarazo y determinar su desempeño diagnóstico.

El estudio se realizó en el Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas de Haedo, Provincia de Buenos Aires, y abarcó un período de un año desde el 1 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2014. El estudio fue aprobado por el comité de revisión institucional. Del total de 3.905 nacimientos atendidos en el año 2014, 1.308 mujeres fueron atendidas durante su embarazo en el hospital.

La preeclampsia se definió como un trastorno multisistémico que se manifiesta a partir de la semana 20 de gestación, ante la detección de valores de presión arterial iguales o mayores de 140/90 mm Hg asociados a la presencia de proteinuria.

Los criterios diagnósticos de preeclampsia fueron: la medida de la presión arterial ( $\geq 140/90$  mm Hg tomada en dos ocasiones con por lo menos 4 horas de diferencia después de las 20 semanas de gestación en mujeres previamente normotensas) y la proteinuria de 24 horas ( $> 300$  mg/24 horas) o proteinuria al acecho (en tiras de Labstix<sup>®</sup>  $\geq +$ ).

Se incluyeron todas las mujeres atendidas durante su embarazo y parto en el Hospital Posadas

en 2014 con preeclampsia diagnosticada y aquellas que tuvieron un embarazo normotenso en el mismo período. Dado que las pacientes diabéticas pueden sufrir proteinuria asociada a una eventual glucosuria, fueron excluidas de los análisis subsecuentes. También se excluyeron de este estudio las embarazadas con patologías previas y con una gestación múltiple.

La gestación se dividió en cuatro etapas: E1: antes de la semana 20; E2: entre las semanas 20 y 30; E3: entre las semanas 31 y 34; E4: mayor o igual a 35 semanas de gestación.

La edad gestacional de los pacientes se calculó a partir de la fecha de la última menstruación (FUM).

El percentil de peso al nacer específico para la edad gestacional se basó en los datos proporcionados por la OMS<sup>35</sup>. La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) se definió como un peso fetal por debajo del percentil 10 para la edad gestacional.

El parto prematuro se definió como  $< 37$  semanas completas de gestación.

Las embarazadas con preeclampsia se clasificaron en cuatro grupos, según la edad gestacional en el momento del parto y el peso del niño al nacer.

- Grupo A: mujeres que desarrollan preeclampsia antes de las 34 semanas.
- Grupo B: mujeres que desarrollan preeclampsia entre las 34 y las 36,9 semanas.
- Grupo C: mujeres que desarrollan preeclampsia a partir de las 37 semanas con presencia de RCIU.
- Grupo D: mujeres que desarrollan preeclampsia a partir de las 37 semanas.

## Cuantificación del ácido úrico

Los niveles séricos de ácido úrico se midieron usando un *kit* comercial de diagnóstico basado en un método enzimático (Roche, Argentina) y se analizaron en un analizador Hitachi 917 de acuerdo con el protocolo del fabricante. La variabilidad interensayo fue  $< 3\%$ . Los valores normales de referencia para las mujeres son de 2,4-5,7 mg/dl.

## Cuantificación de la urea y la creatinina en el suero

Los niveles de urea en el suero se midieron usando un *kit* de diagnóstico comercial basado en un método enzimático (Roche, Argentina) y se analizaron en un analizador Hitachi 917 de acuerdo con el protocolo del fabricante. La variabilidad interensayo fue  $< 2\%$ . Los valores normales de referencia son de 0,10-0,50 mg/dl.

Los niveles de creatinina se midieron usando un *kit* de diagnóstico comercial basado en la reacción de Jaffe (Roche, Argentina) y se analizaron en un analizador Hitachi 917 de acuerdo con el protocolo del fabricante. La variabilidad interensayo fue  $< 3\%$ . Los valores normales de referencia son de 0,5-0,9 mg/dl.

### Proteinuria

Las proteínas de la orina se midieron usando un *kit* turbidimétrico basado en una reacción de cloruro de benzetonio (Roche, Argentina) y analizado en un analizador Hitachi 917 de acuerdo con el protocolo del fabricante. La variabilidad interensayo fue  $< 6\%$ . Los valores normales de referencia son  $< 150$  mg/24 horas.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se presentan como media más desviación estándar. Los datos se analizaron con la prueba de la *t* de Student. Las comparaciones múltiples se evaluaron mediante análisis de la varianza de una vía (prueba ANOVA) seguido de la prueba de LSD de Fisher.

Las condiciones que debe cumplir una adecuada prueba diagnóstica están relacionadas con la validez, cuyos indicadores son la sensibilidad y la especificidad; la reproductividad, la cual está determinada por la variabilidad biológica, y la seguridad, determinada por los valores predictivos de la prueba, que miden la probabilidad de que el resultado obtenido indique la presencia o la ausencia de la enfermedad.

Se analizaron las curvas ROC (*receiver operating characteristics* o curvas de características operativas para el receptor) para la razón de ácidos úricos y las proteinurias positivas. El indicador más utilizado de la curva ROC es el área bajo la curva, que constituye una medida global de la exactitud de una prueba diagnóstica. A partir del área bajo la curva es posible seleccionar un valor de corte y calcular la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) y los índices de probabilidad o razón de verosimilitud (LR). Un LR mayor de 1 indica que el resultado se asocia con la enfermedad en estudio, un LR menor de 1 indica que el resultado se asocia con la ausencia de enfermedad<sup>36</sup>.

Los indicadores estudiados fueron el área bajo la curva, el VPP, el VPN y los LR.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el *software* Statistix versión 7. El criterio de significación estadística fue  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

De la totalidad de partos atendidos en el Hospital Posadas en 2014, solo 1.125 gestantes recibieron atención durante todo el embarazo, de las cuales 810 fueron normotensas sin ningún otro tipo de patología y 40 presentaron preeclampsia. En las Tablas 1A y 1B, se muestran las características clínicas de las pacientes y la clasificación de las distintas presentaciones de preeclampsia, respectivamente.

Como ya describimos en un estudio retrospectivo<sup>28</sup>, la evolución de la uricemia en todas las pacientes con preeclampsia mostró un aumento sostenido de los niveles de ácido úrico en la sangre hasta el final del embarazo; la razón de uricemias (después de la semana 20/antes de semana 20) fue mayor de 1,5.

Al deconstruir el grupo de las gestantes con preeclampsia en los grupos de gravedad previamente descritos, se evidenció que las dos formas más graves: grupo A (mujeres que desarrollan preeclampsia antes de las 34 semanas) y grupo C (mujeres que desarrollan preeclampsia después de las 37 semanas con presencia de RCIU) presentan aumentos de la uricemia más drásticos, ya que esta se incrementa de manera significativa en la etapa E2 (entre las 20 y las 30 semanas de gestación), mientras que en las otras dos presentaciones (grupo B y grupo D), el aumento de la uricemia, con razones de uricemias mayores de 1,5, se presenta después de las 31 semanas de gestación, o sea, en la etapa E3 (Tabla 2 A y B).

Las determinaciones de urea y creatinina presentaron valores normales durante todo el embarazo tanto para el grupo de pacientes normales como para el de las pacientes que cursaron con preeclampsia (Tabla 3). Estos hallazgos descartarían un compromiso renal responsable del aumento del ácido úrico en el grupo de gestantes preeclámpsicas.

Finalmente, estudiamos el desempeño diagnóstico del ácido úrico como biomarcador de preeclampsia (Figura 1). Se construyeron las curvas ROC trabajando con las razones de uricemias (uricemia  $\geq$  semana 20 de gestación/uricemia  $<$  semana 20 de gestación) en pacientes con preeclampsia y en controles normotensos. Se calcularon, para cada punto de corte, la sensibilidad y la especificidad. El punto de valor de corte con máxima sensibilidad y especificidad fue igual a 1,50. Con este dato se calcularon los VPP y VPN, y los índices de probabilidad (LR). El área bajo la curva ROC para la razón de

ácidos úricos mayor de 1,5 en las gestaciones con preeclampsia fue de 0,872 (0,805-0,939) con VPP y VPN de 26% y 98,6%, respectivamente.

Estos datos se compararon con los de la proteinuria de 24 horas y finalmente se analizó el valor diagnóstico de ambos parámetros en conjunto. En el caso de la proteinuria se eligió como valor de corte con máxima sensibilidad y especificidad el valor de proteinuria de 300 mg/24 horas (véase Figura 1). La proteinuria presentó valores del área

bajo la curva, VPP, VPN y LR un poco menores que los de la razón de los niveles de ácido úrico, tal vez por lo dificultosa que es la toma de la muestra y las múltiples variables que dificultan su interpretación. El área bajo la curva ROC fue de 0,823 (0,724-0,922) con VPP de 17,5% y VPN de 98,5%.

Cuando se incluyeron ambas determinaciones (razón de uricemia y proteinurias) en las curvas ROC, el área fue de 0,871 (0,802-0,940) con VPP de 13,3 y VPN de 99,3.

	Normotensas	Preeclampsia	Valor de p
n	810	40	-
Edad materna (años)	24,94 ± 6,41	26,6 ± 6,9	< 0,001
Edad gestacional (semanas)	38,72 ± 1,33	36,75 ± 2,88	< 0,001
Peso al nacer (g)	3.320,9 ± 455,6	2.871,6 ± 968,2	< 0,001
Presión sistólica (mm Hg)	110 ± 4	157,1 ± 18,4	0,003
Proteinuria (Dipstick®)	-	+	NC

**Tabla 1A:** Características clínicas de las mujeres gestantes normotensas y con preeclampsia.

Preeclampsia	n	Edad gestacional (semanas)	Peso al nacer (g)
Grupo A: EG < 34 semanas*	5	30,19 ± 2,48	1.440,6 ± 737,4
Grupo B: EG: entre 34 y 36,9 semanas*	13	35,44 ± 0,78	2.331,5 ± 501
Grupo C: EG ≥ 37 semanas con RCIU	5	37,8 ± 0,75	2.405,8 ± 94,7
Grupo D: EG ≥ 37 semanas	17	38,48 ± 0,96	3.276,7 ± 482,7
Valor de p	-	< 0,001	< 0,001

**Tabla 1B:** Clasificación de las distintas presentaciones de la preeclampsia. EG: edad gestacional; \*con RCIU o sin él.

	n	Ácido úrico sérico (mg/dl)			
		Etapa 1 (E1) antes de la semana 20 de gestación	Etapa 2 (E2) entre las semanas 20 y 30 de gestación	Etapa 3 (E3) entre las semanas 31 y 34 de gestación	Etapa 4 (E4) mayor o igual a 35 semanas de gestación
Gestantes normotensas	810	3,09 ± 0,49	3,27 ± 0,71	3,55 ± 0,78	3,81 ± 0,92
Preeclampsia grupo A	5	3,00 ± 0,63	5,10 ± 1,04	6,52 ± 0,74	-
Preeclampsia grupo B	13	3,08 ± 0,65	3,56 ± 1,22	5,24 ± 1,77	4,97 ± 1,00
Preeclampsia grupo C	5	3,28 ± 0,82	5,28 ± 1,40	5,47 ± 1,40	7,06 ± 1,00
Preeclampsia grupo D	17	2,84 ± 0,62	3,75 ± 1,40	4,31 ± 1,27	5,30 ± 1,49

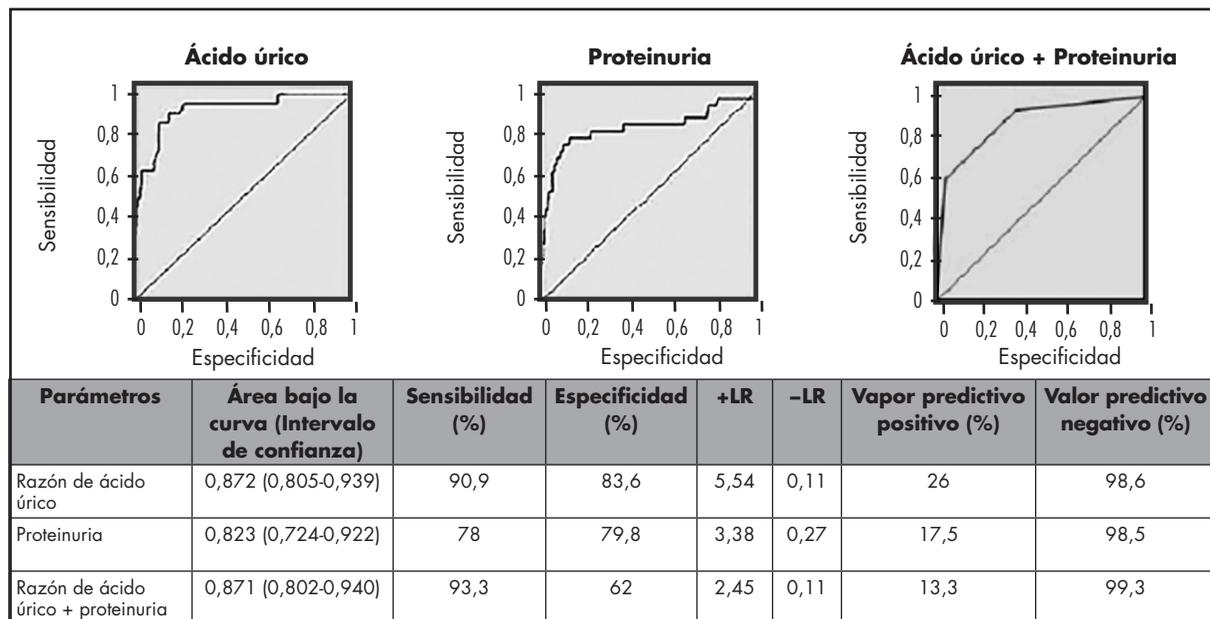
**Tabla 2A:** Niveles de ácido úrico sérico a lo largo de la gestación en mujeres normotensas o con distintas presentaciones de preeclampsia.

	Razón de ácido úrico		
	E2/ E1	E3/ E1	E4/ E1
Gestantes normotensas	1,06	1,15	1,23
Preeclampsia grupo A	1,70	2,17	-
Preeclampsia grupo B	1,16	1,70	1,61
Preeclampsia grupo C	1,61	1,67	2,15
Preeclampsia grupo D	1,32	1,52	1,87

**Tabla 2B:** Razón de ácido úrico (después de la semana 20 de gestación/antes de la semana 20 de gestación) en gestantes normotensas y con distintas presentaciones de preeclampsia.

	n	Creatininemia (mg/dl)			Uremia (mg/dl)		
		Antes de la semana 20 de gestación	Después de la semana 20 de gestación	Valor de p	Antes de la semana 20 de gestación	Después de la semana 20 de gestación	Valor de p
Gestantes normotensas	810	0,52 ± 0,09	0,50 ± 0,09	> 0,05	0,18 ± 0,06	0,17 ± 0,07	> 0,05
Preeclampsia	40	0,54 ± 0,12	0,56 ± 0,13	> 0,05	0,17 ± 0,06	0,20 ± 0,07	> 0,05

**Tabla 3:** Niveles de urea y creatinina séricas en mujeres gestantes normotensas y con preeclampsia.



**Figura 1:** Desempeño diagnóstico de la razón de los niveles de ácido úrico, la proteinuria y la asociación de ambos parámetros como biomarcadores de preeclampsia.

## DISCUSIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo conforman un problema médico relevante que afecta a una proporción elevada de mujeres gestantes, asociándose al desarrollo de complicaciones tanto maternas como fetales. Dentro de este grupo, la preeclampsia constituye la más grave de las complicaciones hipertensivas del embarazo.

La hipertensión materna suele normalizarse con la remoción de la unidad fetoplacentaria, hecho que sustenta la función preponderante de la placenta en el desarrollo de la preeclampsia.

En la actualidad, muchas moléculas, como s-endoglina o s-Flt-1/PlGF se proponen como biomarcadores de la preeclampsia<sup>37-39</sup>, pero la determinación clínica de estos biomarcadores requiere tecnologías costosas y sofisticadas. La puesta en práctica de estas pruebas como una práctica médica habitual en todas las embarazadas parece no ser viable, en particular en los países en desarrollo de América Latina, Asia o África, con un entorno socioeconómico de bajos recursos<sup>28,29</sup>.

Si bien se conoce que hay una asociación entre los niveles elevados de ácido úrico y la preeclampsia<sup>24,25</sup>, el debate sobre su aplicación clínica aún está abierto.

En la literatura científica se encuentran trabajos a favor de la aplicabilidad del estudio de la uricemia en esta patología, aunque también hay grupos que no la aceptan, dado que su valor diagnóstico positivo no es óptimo<sup>25-32</sup>. Así, Thangaratnam et al.<sup>40</sup> concluyeron que el ácido úrico es un predictor pobre de complicaciones en las mujeres con preeclampsia, mientras que Magee et al.<sup>41</sup> propusieron el ácido úrico como marcador de complicaciones renales.

La interpretación clásica del aumento de los niveles de ácido úrico propone que la vasoconstricción inducida por la hipertensión provoca la disminución del aclaramiento renal<sup>33,34</sup>. Actualmente, una nueva valoración del ácido úrico como metabolito intermedio en el balance de oxidorreducción del endotelio ha generado una revisión crítica de su estudio en la patogenia de las enfermedades metabólicas<sup>10-12</sup>.

En este trabajo observamos que el ácido úrico disminuye al iniciarse el embarazo, de manera que durante la primera mitad de este tiene un rango normal menor que el de las mujeres no embarazadas,

para luego aumentar levemente durante toda la gestación. Este comportamiento podría deberse al efecto uricosúrico de los estrógenos<sup>23</sup>. Sin embargo, este efecto uricosúrico debe ser sobrepasado por algún mecanismo regulador o por una sobreproducción de este metabolito, ya que los niveles de uricemia aumentan hacia el final de la gestación. Es posible que la respuesta inflamatoria que acompaña la iniciación del trabajo de parto explique este aumento.

Si bien muchos trabajos han descartado el valor del ácido úrico como predictor de la preeclampsia, este analito ha sido evaluado principalmente en el contexto del primer trimestre<sup>30,31</sup>, pero la evaluación en el segundo y el tercer trimestre proporcionaría, de todas maneras, información valiosa a la hora de derivar oportunamente a una mujer en riesgo a un centro de mayor complejidad.

En la Argentina, donde casi la mitad de las mujeres aún acuden a su primer control después del primer trimestre, la búsqueda de biomarcadores del primer trimestre no resuelve el problema<sup>42</sup>.

De la descripción de la población estudiada en este trabajo surge que un 17% de las pacientes presentan un control prenatal incompleto y, en consecuencia, tienen mayor riesgo durante el embarazo de sufrir parto prematuro, bajo peso al nacer o mortalidad neonatal. Estos datos locales se agravan en el contexto nacional, que informa en el primer relevamiento de SIP-Gestión<sup>43</sup> un 6,9% de mujeres gestantes sin control prenatal y un 33,5% de control prenatal insuficiente. Estos datos, relevados en 2011 para 240.000 partos en hospitales públicos distribuidos en todo el país, se acentúan en el conurbano de la Provincia de Buenos Aires (7,5% de las mujeres gestantes sin control prenatal y 32,4% con un control prenatal insuficiente). En un contexto donde se debate cómo disminuir la mortalidad neonatal y la prematuridad, se hace necesario extremar las estrategias destinadas a reducir estas cifras<sup>43</sup>.

Dada la variabilidad biológica de la uricemia, en un estudio retrospectivo previo<sup>28</sup> hemos propuesto como herramienta de análisis el cálculo de la razón constituida por el nivel de uricemia después de la semana 20 de gestación como numerador y el nivel de uricemia antes de la semana 20 como denominador. En ese análisis demostramos que un valor de dicha razón mayor de 1,5 estaría relacionado con el desarrollo de una patología hipertensiva gestacional, exceptuando la hipertensión gestacional sin proteinuria.

En el presente trabajo, y con el objetivo de determinar la utilidad clínica de la medición del ácido

úrico sérico, realizamos un estudio prospectivo para evaluar el valor diagnóstico de la uricemia como marcador predictivo de preeclampsia.

La necesidad de dilucidar la fisiopatología de este síndrome requiere, tal vez, un abordaje deconstructivo que deje de tratarlas como un todo y detecte diferencias que posibiliten una reclasificación. En ese sentido, por ejemplo, Phillips et al.<sup>44</sup> proponen una clasificación en preeclampsia de pretérmino y de término; Von Dadelszen et al.<sup>45</sup> sugieren clasificar la preeclampsia en “de inicio temprano” y “de inicio tardío”, a aquellas que se manifiestan antes o después de la semana 34 de gestación; mientras que Myatt et al.<sup>46</sup> proponen una nueva clasificación diferenciando las preeclampsias manifestadas antes de semana 34 de aquellas de término, y registrando la presencia o la ausencia de RCIU. Siguiendo este último criterio, nosotros clasificamos las preeclampsias teniendo en cuenta la semana de gestación en la que se detectan los síntomas clínicos y la presencia o ausencia de RCIU.

Nuestros resultados confirman que la razón de uricemias constituye un valor útil con alto valor excluyente y alta sensibilidad de las distintas presentaciones de la preeclampsia si el resultado es negativo (< 1,5).

Además, comparamos estos resultados con el valor diagnóstico de la determinación de proteinuria, que actualmente constituye uno de los parámetros bioquímicos utilizados para el diagnóstico de esta patología.

Ambos parámetros presentaron características diagnósticas similares (altos valores predictivos negativos y bajas razones de verosimilitud: LR negativos); por lo tanto, nos preguntamos si el análisis de la razón de uricemias junto con el de la proteinuria de 24 horas podría mejorar el proceso diagnóstico e incrementar su sensibilidad y especificidad.

En el presente trabajo apoyamos con datos numéricos la utilidad clínica del ácido úrico como colaborador en el proceso de detección y predicción de la preeclampsia. Aunque no estamos acostumbrados a utilizar la determinación de un analito como herramienta de exclusión, nuestros resultados sugieren que tanto la razón de los niveles de ácido úrico como la proteinuria tienen un buen valor predictivo negativo, lo que permitirá descartar a aquellas gestantes que no corren riesgo de sufrir esta patología.

Así, un marcador que permita seleccionar a las mujeres con mayor riesgo, descartando a aquellas que no lo tienen, facilitará el diagnóstico temprano de la preeclampsia y permitirá programar un se-

guimiento más exhaustivo de estas pacientes y la eventual derivación oportuna a un centro de mayor complejidad. La detección temprana de la hipertensión durante el embarazo no solo contribuiría a administrar las medidas profilácticas adecuadas con el objeto de prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar los resultados obstétricos perinatales, sino que también tendrá implicaciones en la vida adulta del recién nacido.

## REFERENCIAS

1. Wu F, Tian FJ, Lin Y. Oxidative stress in placenta: health and diseases. *Biomed Res Int* 2015;2015:293271.
2. Llubra E, Gratacós E, Martín-Gallán P, Cabero L, Domínguez C. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Free Radic Biol Med* 2004;37:557-70.
3. Rogers MS, Wang CC, Tam WH, Li CY, Chu KO, Chu CY. Oxidative stress in midpregnancy as a predictor of gestational hypertension and preeclampsia. *BJOG* 2006;113:1053-9.
4. Giachini FR, Galaviz-Hernández C, Damiano AE, Viana M, Cadavid A, et al.; RIVA-TREM. Vascular dysfunction in mother and offspring during preeclampsia: contributions from Latin-American countries. *Curr Hypertens Rep* 2017;19:83.
5. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Ca* 2014;3 :416-41.
6. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
7. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol* 2010;5:173-92.
8. Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2012;9:72-83.
9. Redman C. The six stages of pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:246.
10. Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:288-91.
11. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114:2508-16.
12. Gigante A, Barbano B, Barilaro G, Quarta S, Gasperini ML, Di Mario F, et al. Serum uric acid as a marker of microvascular damage in systemic sclerosis patients. *Microvasc Res* 2016;106:39-43.
13. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183-90.
14. Borghi C, Agabiti Rose E, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015;33:1729-41.
15. Mende C. Management of chronic kidney disease: the relationship between serum uric acid and development of nephropathy. *Adv Ther* 2015;32:1177-91.
16. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res* 2017;8:537-48.
17. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the national health and nutrition examination survey 2007-2008. *Arthritis Rheum* 2011;63:3136-41.
18. Lind T, Godfrey KA, Otun H, Philips PR. Changes in serum uric acid concentrations during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:128-32.
19. Carter J, Child A. Serum uric acid levels in normal pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1989;29:313-14.
20. Nwagha UI, Ejezie FE, Iyare EE. Evaluation of serum uric acid levels in normal pregnant Nigerian women. *Niger J Clin Pract* 2009;12:83-6.
21. Amini E, Sheikh M, Hantoushzadeh S, Shariat M, Abdollahi A, Kashanian M. Maternal hyperuricemia in normotensive singleton pregnancy, a prenatal finding with continuous perinatal and postnatal effects, a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:104.
22. Martínez-Gascón LE, Martínez-Uriarte J, Gutiérrez-García I, López Soto A, García de Guadiana-Romualdo L, Albaladejo-Otón MD. Intervalos de referencia de ácido úrico en suero durante la gestación. *Laboratorio Clínico* 2016;9:35-9.
23. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of estrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *BMJ* 1973;1:449-51.
24. Slemmons JM, Bogert LJ. The uric acid content of maternal and fetal blood. *JBC* 1917;32-63.
25. Lancet M, Fisher IL. The value of blood uric acid levels in toxemia of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1956;63:116-9.
26. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, Powers RW. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005;46:1263-9.
27. Bellomo G, Venanzi S, Saronio P, Verdura C, Narducci PL. Prognostic significance of serum uric acid in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2011;58:704-8.
28. Corominas AI, Balconi SM, Palermo M, Maskin B, Damiano AE. Serum uric acid levels and risk of developing preeclampsia. *Medicina (B Aires)* 2014;74:462-71.
29. Osakwe CR, Ikpeze OC, Ezebialu IU, Osakwe JO, Mbadugha NN. The predictive value of serum uric acid for the occurrence, severity and outcomes of pre-eclampsia among parturients at NNEWI, Nigeria. *Niger J Med* 2015;24:192-200.
30. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaheer MJ, Frank MP, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:160.
31. Laughon SK, Catov J, Powers RW, Roberts JM, Gandy RE. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens* 2011;24:489-95.
32. Chen Q, Lau S, Tong M, Wei J, Shen F, Zhao J, Zhao M. Serum uric acid may not be involved in the development of preeclampsia. *J Hum Hypertens* 2016;30:136-40.
33. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* 2008;29:S67-S72.
34. Masoura S, Makedou K, Theodoridis T, Kourtis A, Zepiridis L, Athanasiadis A. The involvement of uric acid in the pathogenesis of preeclampsia. *Curr Hypertens Rev* 2015;11(2):110-5.
35. Merialdi M, Widmer M, Gülmezoglu AM, Abdel-Aleem H, Bega G, Benachi A, et al. WHO multicentre study for the development of growth standards from fetal life to childhood: the fetal component. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:157.
36. Burgueño M, García-Bastos J, González-Buitrago J. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (BARC)* 1995;104:661-70.

37. Manokhina I, Del Gobbo GF, Konwar C, Wilson SL, Robinson WP. Review: placental biomarkers for assessing fetal health. *Hum Mol Genet* 2017;26:R237-R245.
38. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:58.e1-8.
39. Brownfoot F, Kaitu'u-Lino T, Beard S, Tong S, Hannan N. sFlt-1 and soluble endoglin concentrations in serum vs plasma in preterm preeclampsia: Are they interchangeable for biomarker studies? *Pregnancy Hypertens* 2017;10:18-21.
40. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS; Tests in Prediction of Pre-eclampsia Severity review group. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006;113:369-78.
41. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:416-41.
42. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en el embarazo. [http://www.msal.gov.ar/promin/archivos/pdf/Guia\\_Hipertension.pdf](http://www.msal.gov.ar/promin/archivos/pdf/Guia_Hipertension.pdf). Ministerio de Salud de la Nación; 2010.
43. Karolinsky A, Mercer R, Salgado P, Ocampo C. Primer informe nacional de relevamiento epidemiológico SIP-Gestión: desarrollo e implementación a escala nacional de un sistema de información en salud de la mujer y perinatal en Argentina. Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud, Ministerio de Salud de la Nación, 2013.
44. Phillips JK, Janowiak M, Badger GJ, Bernstein IM. Evidence for distinct preterm and term phenotypes of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:622-6.
45. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:143-8.
46. Myatt L, Redman CW, Staff AC, Hansson S, Wilson ML, Lai-vuori H, et al. Global Pregnancy Collaboratory. Strategy for standardization of preeclampsia research study design. *Hypertension* 2014;63:1293-1301.

## ACTUALIZACIÓN

# Disfunción vascular en el ovario: relevancia en la fisiopatología del síndrome del ovario poliquístico

## *Vascular dysfunction in the ovary: relevance in polycystic ovary syndrome physiopathology*

Dalhia Abramovich

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET).

Contacto de la autora: Dalhia Abramovich

E-mail: dnabramovich@gmail.com

Correspondencia: Vuelta de Obligado 2490 (C1428ADL), CABA, Argentina

Recibido: 19/1//2018 Aceptado: 19/3/2018

Conflicto de interés: la autora declara no tener conflicto de interés.

## Resumen

El síndrome del ovario poliquístico es la patología endocrina más común en las mujeres en edad reproductiva. Sus principales síntomas son oligomenorrea o amenorrea, hiperandrogenismo y la presencia de quistes ováricos. Se asocia también a infertilidad, obesidad y resistencia a la insulina. Dado que no se conoce su etiología, los tratamientos utilizados en la actualidad apuntan a aliviar los síntomas y prevenir las patologías asociadas.

La formación y regresión de vasos sanguíneos durante cada ciclo folicular es indispensable para que el desarrollo folicular, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo ocurran en forma correcta. En los últimos años, se han descrito diversas alteraciones en la vasculatura ovárica en las mujeres con el síndrome del ovario poliquístico que podrían estar asociadas a la disminución o falta de ovulación e, incluso, a la formación de quistes. Por lo tanto, si se logra restaurar la correcta formación de vasos sanguíneos podría mejorar la fertilidad de estas pacientes.

La presente actualización describe las alteraciones encontradas hasta el momento en el proceso de formación de los vasos sanguíneos en el ovario de las pacientes con síndrome del ovario poliquístico. Por otro lado, se describen las estrategias terapéuticas propuestas para mejorar la angiogénesis ovárica y, por lo tanto, la fertilidad de quienes lo padecen.

## Abstract

*Polycystic ovary syndrome is the most common endocrine pathology among women in reproductive age. Its main symptoms are oligo or amenorrhea, hyperandrogenism and the presence of ovarian cysts. It is also associated with infertility, obesity and insulin resistance. Polycystic ovary syndrome etiology is still unknown, thus, current polycystic ovary syndrome treatments are mainly directed to manage its symptoms and to prevent associated diseases.*

*The correct formation and regression of blood vessels during each ovarian cycle is indispensable for proper follicular development, ovulation and corpus luteum formation. In the last years, several anomalies of ovarian vasculature have been described in women with polycystic ovary syndrome. Thus, it has been suggested that these alterations may be associated with the decreased - or lack of - ovulation and with the formation of cysts in the polycystic ovary syndrome ovaries. Therefore, restoration of a proper vessel formation in the ovaries may lead to improved follicular development and ovulation in these patients.*

*The present update attempts to summarize the alterations in ovarian angiogenesis that have been described in women with polycystic ovary syndrome. It also discusses the therapeutic approaches aimed to correct these alterations and their effects on polycystic ovary syndrome patient fertility.*

**Palabras clave:** síndrome del ovario poliquístico, angiogénesis, fertilidad.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2018; Vol. XXV N° 1 Junio de 2018: 9-18

**Key words:** polycystic ovary syndrome, angiogenesis, fertility.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2018; Vol. XXV N° 1 Junio de 2018: 9-18

## INTRODUCCIÓN

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es la afección endocrina de mayor prevalencia en las mujeres en edad reproductiva y la causa más frecuente de hiperandrogenismo y oligo-anovulación<sup>1</sup>. Fue descrito por primera vez por Stein y Leventhal en 1935 como una condición que cursa con ovarios poliquísticos y amenorrea<sup>2</sup>. Desde ese momento, se han hecho numerosos estudios con el propósito de descifrar los mecanismos moleculares subyacentes en este síndrome y lograr así un mejor diagnóstico y tratamiento de las pacientes. Sin embargo, es un síndrome altamente heterogéneo y no todas las pacientes presentan iguales signos y síntomas. Por ese motivo, se han realizado varios consensos a lo largo de los últimos años a fin de aunar criterios diagnósticos y de tratamiento.

El criterio diagnóstico más utilizado actualmente es el criterio de Rotterdam de 2003, según el cual una paciente debe ser diagnosticada con SOP si presenta al menos dos de los siguientes signos: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligomenorrea o amenorrea y presencia de ovarios poliquísticos en la ecografía<sup>3</sup>. Sin embargo, muchas de las pacientes con SOP también presentan alteraciones metabólicas, como resistencia a la insulina y diabetes de tipo 2. Incluso las pacientes embarazadas con SOP tienen mayor riesgo de complicaciones en el embarazo, como preeclampsia, diabetes gestacional y abortos espontáneos<sup>1</sup>.

A pesar de la gran cantidad de estudios y de los años que han pasado desde su primera descripción, aún no se conocen su etiología ni sus mecanismos fisiopatológicos. Los tratamientos actuales apuntan solo a aliviar los síntomas y signos que presenta la paciente. Por todo ello, el SOP continúa siendo un desafío clínico que aún genera controversias y discusiones acerca de su correcto diagnóstico y tratamiento.

Las alteraciones en la angiogénesis ovárica han surgido en los últimos años como un nuevo campo en el estudio del SOP. El ovario, así como otros órganos del sistema reproductor femenino, sufre la formación y la regresión cíclicas de vasos sanguíneos en forma fisiológica. A diferencia de la mayoría de los tejidos, donde la vasculatura se encuentra en estado quiescente, en el ovario la angiogénesis

es un proceso activo<sup>4</sup>. La correcta formación y regresión de los vasos sanguíneos ováricos es fundamental para el desarrollo de los folículos y para la ovulación. Este proceso de formación y regresión continua de los vasos sanguíneos está estrictamente regulado por factores angiogénicos sintetizados principalmente por las células ováricas.

En este sentido, el factor de crecimiento del endotelio vascular o VEGF es el principal factor angiogénico responsable de la proliferación y migración de las células endoteliales. Además, promueve la permeabilidad vascular. Actúa a través de la unión al receptor 2 de VEGF (VEGFR2 o *kinase insert domain receptor*, KDR), el cual se expresa no solo en las células endoteliales, sino también en las células de la granulosa y de la teca<sup>5,6</sup>. VEGF también puede unirse al receptor 1 (VEGFR1 o *fms related tyrosine kinase-1*, FLT1), que tiene menor actividad biológica que VEGFR2. Además de VEGF, otros factores pueden promover la proliferación y migración de las células endoteliales, como el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ1), el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y el factor de crecimiento placentario (PlGF).

Otra familia de factores angiogénicos es la familia de las angiopoyetinas (ANGPT2), que participan en la regulación de la estabilidad vascular, y por lo tanto, en la permeabilidad del vaso. ANGPT1 es el miembro principal de esta familia y mediante su unión a su receptor TIE2 permite la maduración de los vasos nuevos y mantiene la quiescencia de la vasculatura ya formada<sup>7</sup>. Por el contrario, ANGPT2, según el contexto en el que se encuentre, se comporta como un antagonista del receptor, lo que posibilita que las células periendoteliales puedan desprenderse y, por consiguiente, el vaso se desestabilice<sup>8,9</sup>. Este proceso es fundamental en los inicios de la angiogénesis, ya que la desestabilización del vaso permite que actúe VEGF y promueva la proliferación de las células endoteliales. En ausencia de VEGF, la desestabilización de los vasos provocará su regresión<sup>10</sup>.

Los factores de crecimiento derivados de plaquetas BB y DD (PDGFBB y PDGFDD) son otros factores que participan en la regulación de la maduración de los vasos nuevos. Ambas proteínas se unen al receptor beta de PDGF (PDGFRβ) y promueven el reclutamiento de pericitos y células musculares lisas a los vasos nuevos<sup>11,12</sup>.

Existen también factores antiangiogénicos que inhiben la proliferación y migración de las células endoteliales y evitan así el crecimiento excesivo de los vasos sanguíneos y la formación de vasculatura tortuosa. Los principales factores antiangiogénicos son la familia de las trombospondinas (TSP), compuesta por cinco miembros (TSP1-5), la endostatina y la angiostatina<sup>13</sup>. Hay además receptores solubles, como sFLT1, que también actúan como factores antiangiogénicos al unirse a los ligandos y no permitir la unión de estos a sus receptores de membrana.

La angiogénesis debe estar estrictamente regulada en los distintos tejidos, dado que tanto un incremento como una disminución en la formación de vasos trae aparejada una disfunción en la irrigación del tejido blanco. Hay numerosas patologías que cursan con alteraciones en la angiogénesis, por aumento de esta (psoriasis, neovascularización ocular, artritis reumatoide, entre otras), por una disminución (fallas en la curación de heridas y úlceras, isquemia miocárdica, aterosclerosis, isquemia cerebral, entre otras) o por angiogénesis anómala (telangiectasias, vasos sanguíneos tumorales, preeclampsia, SOP, entre otras)<sup>14</sup>. Por lo tanto, la restauración de una correcta angiogénesis ha sido propuesta como estrategia terapéutica en estas patologías.

En los últimos años, se describieron diversas anomalías en la angiogénesis ovárica en las mujeres con SOP. Estas anomalías modifican el flujo sanguíneo ovárico y posiblemente la irrigación de los folículos, lo que alteraría la llegada de nutrientes, hormonas y oxígeno a ellos. Estas alteraciones serían responsables, en parte, de las fallas en la ovulación y de la formación de quistes en los ovarios de las mujeres con SOP. Se ha sugerido que una mejora en la formación de vasos en los folículos llevaría a una mejoría de la ovulación y de la calidad ovocitaria y, así, de la fertilidad de las pacientes.

En esta revisión se detallan las alteraciones encontradas hasta el momento en el proceso de formación de vasos sanguíneos en el ovario de las pacientes con SOP. Por otro lado, se describen las estrategias terapéuticas propuestas para mejorar la angiogénesis ovárica y, con ello, la fertilidad de estas pacientes.

## Alteraciones en la vasculatura ovárica en las pacientes con SOP

### 1. Vasculatura ovárica

En 1995 se publicaron dos trabajos en los que se comparaba el flujo sanguíneo ovárico medido por

Doppler color, en pacientes con SOP y pacientes de control<sup>15,16</sup>. Ambos estudios encontraron un aumento en la vascularización del estroma ovárico en las pacientes con SOP respecto de las de control. La explicación que dieron es que probablemente haya un aumento de la neovascularización en los ovarios de las mujeres con SOP que se reflejaría en este aumento de la vascularización estromal<sup>15,16</sup>. Uno de estos estudios, incluso, sugirió que el aumento en la vascularización del ovario podría estar relacionado con el riesgo mayor que tienen estas pacientes de sufrir un síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) al ser estimuladas con gonadotropinas<sup>16</sup>. Más aún, se encontró que, entre las pacientes con SOP, las que tienen un índice de masa corporal (IMC) mayor y con amenorrea presentan un flujo sanguíneo ovárico aún mayor que las pacientes con SOP con un fenotipo más leve<sup>17,18</sup>.

Tras estos primeros trabajos, aparecieron otros en los que se estudió el flujo sanguíneo ovárico en pacientes con SOP. A pesar de las diferencias entre estos estudios respecto de los parámetros analizados y la metodología utilizada, todos ellos confirman el aumento de la vascularización ovárica en estas pacientes<sup>19-24</sup>.

Agrawal et al. relacionaron en su estudio el aumento del flujo sanguíneo ovárico con el aumento de los niveles séricos de VEGF y el riesgo mayor de sufrir OHSS en las pacientes con SOP<sup>20</sup>. Este estudio fue el primero que reconoció la influencia de las alteraciones en la vascularización ovárica en el SOP con las alteraciones sistémicas observadas en este síndrome.

En los últimos años, otro estudio corroboró los resultados anteriores utilizando el criterio diagnóstico de Rotterdam<sup>3</sup> y una metodología de mayor definición que la usada en los años anteriores (*4D spatiotemporal image correlation-high definition flow transvaginal ultrasound*)<sup>24</sup>. Una vez más, los autores encontraron un aumento en la vascularización estromal ovárica en las mujeres con SOP<sup>24</sup>.

Cabe destacar que existen muchas diferencias metodológicas entre estos estudios, desde el criterio diagnóstico utilizado para el SOP hasta la tecnología empleada para la medición de los distintos parámetros de flujo sanguíneo. Sin embargo, a pesar de estas diferencias, todos ellos describen un aumento de la vascularización ovárica, lo que refuerza aún más la relevancia de estas alteraciones en el SOP.

### 2. Factores angiogénicos

**2a. VEGF:** Los cambios en los niveles de VEGF fueron las primeras alteraciones en la angiogénesis

descritas en las mujeres con SOP. Ya en 1995, Kamat et al. describieron un aumento en la expresión de VEGF en células de la granulosa, de la teca y luteales en pacientes con SOP, analizadas por inmunohistoquímica<sup>25</sup>. Lo interesante de este estudio es que su objetivo original fue analizar la expresión de VEGF en los diferentes tipos celulares ováricos, ya que hasta el momento solo se había descrito la expresión en el cuerpo lúteo. Sin embargo, debido a que en el estudio incluyeron a tres pacientes con diagnóstico de SOP además de pacientes con otros diagnósticos, pudieron corroborar el aumento en la expresión de VEGF en las pacientes con SOP en comparación con los controles.

A partir de ese momento, el aumento de VEGF y su relación con el aumento del flujo sanguíneo ovárico y con el mayor riesgo de sufrir OHSS en las pacientes con SOP fueron confirmados por otros grupos<sup>19,23,26-28</sup>. Más aún, otros autores y nosotros demostramos que la concentración de VEGF en el líquido folicular es todavía mayor que la concentración sérica, lo que indicaría que el aumento de VEGF observado en el suero sería consecuencia de la producción ovárica<sup>28-30</sup>.

El receptor soluble de VEGF sFLT1, el cual, como ya se dijo, se une al VEGF y no le permite unirse a su receptor de membrana, se encontró disminuido en el suero y en el líquido folicular de las pacientes con SOP, lo que aumenta aún más la biodisponibilidad de VEGF<sup>30,31</sup>.

Además, distintos polimorfismos en el gen de VEGF han sido relacionados con un riesgo mayor de sufrir SOP en diferentes poblaciones<sup>32-35</sup>. Si bien estos resultados son prometedores, se necesitan más estudios para confirmar la relación de estos polimorfismos con el SOP.

Es interesante destacar que muchas de estas alteraciones se observaron también en modelos de SOP en animales, como la administración posnatal de dehidroepiandrosterona (DHEA) o estradiol valerato en ratas<sup>36-39</sup>. Esto sugiere que, a pesar de las diferencias que los modelos con animales tienen con la patología en los seres humanos, se los puede utilizar para estudiar la angiogénesis ovárica en el SOP y las posibles intervenciones para mejorarla.

Todos estos hallazgos indican un papel relevante de VEGF en la fisiopatología del SOP. Por lo tanto, VEGF podría sugerirse como un blanco terapéutico para mejorar el desarrollo folicular y la ovulación en estas pacientes.

**2b. bFGF:** Como se mencionó, bFGF, al igual que VEGF, promueve la proliferación, migración y supervivencia de las células endoteliales<sup>40</sup>. Hasta el mo-

mento, un solo trabajo analizó los niveles séricos y en líquido folicular de este factor angiogénico en las pacientes con SOP<sup>29</sup>. El estudio muestra un aumento en los niveles de bFGF en el suero de pacientes con SOP sometidas a estimulación con gonadotropinas en técnicas de fertilización asistida solo en el día de la administración de hCG. También muestra un aumento de bFGF en el líquido folicular. No se observaron diferencias en los niveles de bFGF en las pacientes de control y SOP antes de la estimulación con FSH, por lo que los autores concluyen que FSH podría inducir la expresión de bFGF en forma diferencial en las pacientes de control y en aquellas con SOP<sup>29</sup>. Se necesitan más estudios que puedan confirmar estos hallazgos. Sin embargo, la desregulación en la expresión de bFGF podría también tener un papel en la alteración de la angiogénesis en las pacientes con SOP.

**2c. TGFβ:** TGFβ participa en diversos procesos celulares, como proliferación celular, angiogénesis y fibrosis tisular<sup>41-43</sup>, todos ellos involucrados en la fisiopatología del SOP. Por eso, se comenzó a estudiar posibles alteraciones en los niveles de este factor en el SOP y se encontró un aumento de TGFβ1 en el suero de las pacientes con SOP con respecto a las de control<sup>44-46</sup>. El receptor soluble endoglina (sENG), que se une a TGFβ1 y TGFβ3, se halló disminuido en el suero de las pacientes con SOP<sup>45</sup>, con lo que no solo se encuentran aumentados los niveles de TGFβ1 en el suero, sino que también aumenta su biodisponibilidad. Estos resultados sugieren que TGFβ estaría involucrado en el aumento de la angiogénesis ovárica y en el mayor riesgo de sufrir OHSS en las pacientes con SOP.

**2d. PlGF:** Tal et al.<sup>31</sup> analizaron los niveles de PlGF en el suero y el líquido folicular de pacientes con SOP y encontraron un aumento de este factor solo en el líquido folicular, sin cambios en el suero cuando los comparaban con los de las pacientes sin SOP. Además, este factor se une con alta afinidad al receptor soluble sFLT1, el cual se encuentra disminuido en el líquido folicular, aumentando aún más la biodisponibilidad de PlGF<sup>31</sup>. Estos resultados indican que PlGF tendría un papel relevante en las alteraciones de la angiogénesis ovárica en el SOP.

**2e. ANGPT:** Como se mencionó, las ANGPT participan en la regulación de la estabilidad vascular a través de su unión al receptor TIE2. ANGPT1 promueve la estabilidad del vaso, mientras que ANGPT2 promueve su desestabilización. Por lo tanto, la relación ANGPT2/ANGPT1 se utiliza como indicador de la estabilidad vascular. En presencia de VEGF, la acción de ANGPT2 favorece el proceso de angiogénesis, mientras que, en su ausencia, induce la regresión del vaso.

Las ANGPT han sido ampliamente estudiadas tanto en mujeres con SOP como en modelos de animales con este síndrome. Los dos ligandos principales de la familia de las ANGPT, ANGPT1 y 2, se encuentran alterados en el SOP. El primer trabajo en el que se analizó a un miembro de esta familia fue el publicado por Sova et al. en 2010<sup>47</sup>. En este estudio, los autores analizaron los niveles de ANGPT2 en el suero de pacientes con SOP y no encontraron diferencias respecto de las pacientes de control<sup>47</sup>. Este resultado fue luego confirmado por Tal et al., quienes evaluaron los niveles de ANGPT1 y 2 en el suero y el líquido folicular de pacientes con SOP<sup>48</sup>. Encontraron un aumento en los niveles de ANGPT1 en el suero sin cambios en los de ANGPT2. En el líquido folicular hallaron un aumento de ANGPT2 sin cambios en ANGPT1, por lo que la relación ANGPT2/ANGPT1 en el ovario se encuentra aumentada, correlacionándose con el aumento de la vascularización ovárica.

En nuestro laboratorio, analizamos los niveles de ANGPT en el líquido folicular de pacientes con SOP y los controles y encontramos un aumento de los niveles de ANGPT1, sin cambios en los de ANGPT2 ni en el receptor soluble de ANGPT, sTIE2<sup>28</sup>. Los niveles de VEGF también se encontraban aumentados en el líquido folicular de las pacientes con SOP. Proponemos que el aumento de ANGPT1 estaría compensando el aumento de la permeabilidad vascular dada por los altos niveles de VEGF<sup>28</sup>. Las diferencias entre nuestro estudio y el de Tal et al. podrían deberse a las variaciones en los protocolos de estimulación o a las diferencias en la población reclutada para el estudio.

En un estudio reciente, se evaluaron las diferencias entre pacientes con SOP sensibles y resistentes al citrato de clomifeno como inductor de la ovulación<sup>49</sup>. Utilizando un arreglo de anticuerpos para evaluar los niveles de diversas citoquinas en el suero, una de las diferencias que encontraron fue que las pacientes resistentes al citrato de clomifeno tenían menores niveles de ANGPT2 en el suero que aquellas sensibles. Los autores concluyeron que las pacientes resistentes al citrato de clomifeno presentan un aumento mayor en la angiogénesis ovárica, lo que comprometería su respuesta a la inducción de la ovulación<sup>49</sup>.

En nuestro laboratorio, encontramos un aumento de ANGPT1 y de su receptor de membrana TIE2 y una disminución de ANGPT2 en el ovario de ratas a las que se les administró DHEA para generar un modelo de SOP<sup>36</sup>.

Todos estos resultados demuestran que el sistema de ANGPT se encuentra alterado en el SOP y sugieren que esta alteración estaría relacionada con la desregulación de la angiogénesis ovárica en este síndrome.

**2f. PDGF:** Dentro de la familia de los PDGF, el receptor PDGFR $\beta$  es el principal receptor involucrado en la angiogénesis. Como ya se explicó, este receptor se une a PDGFBB y a PDGFDD que son, por lo tanto, los ligandos que van a promover el reclutamiento de pericitos y células musculares lisas a los nuevos vasos<sup>11,12</sup>. En nuestro laboratorio, estudiamos los niveles de PDGFBB y PDGFDD en el líquido folicular y encontramos que ambas proteínas estaban disminuidas en las pacientes con SOP respecto de las de control<sup>28</sup>. Por otro lado, en un modelo de SOP desarrollado mediante la administración de DHEA, también observamos una disminución de ambos ligandos en el ovario de las ratas con SOP e, incluso, una disminución de los niveles de PDGFR $\beta$ <sup>37</sup>.

Es interesante mencionar que además de su función proangiogénica, PDGFR $\beta$  participa en la regulación de la foliculogénesis temprana<sup>50-52</sup>, ya que las células de la granulosa de los folículos primordiales expresan PDGFR $\beta$  y la estimulación de este receptor por sus ligandos promueve la transición de folículo primordial a folículo primario<sup>50</sup>. Por lo tanto, la disminución de los niveles de proteínas de la familia de PDGF en el SOP podría estar asociada no solo a la desregulación en la angiogénesis ovárica sino también a la acumulación anómala de folículos pequeños en este síndrome<sup>28</sup>.

Por todo ello, la vía de señalización de PDGFR $\beta$  sería un buen blanco para una posible terapia, ya que su normalización mejoraría no solo la angiogénesis ovárica sino también, en forma directa, el desarrollo folicular.

### 3. Factores antiangiogénicos

La angiogénesis es un proceso estrictamente regulado por factores que promueven el crecimiento de vasos sanguíneos, pero también por factores que inhiben ese crecimiento. Por lo tanto, las alteraciones en la angiogénesis en una determinada patología muy probablemente cursen con alteraciones en los niveles de factores antiangiogénicos. En el SOP se han estudiado algunos de estos factores antiangiogénicos tanto en pacientes como en modelos con animales.

Como se dijo, sFLT1 es una forma soluble del receptor de VEGF<sup>53</sup>. Se une con alta afinidad tanto a VEGF como a PlGF, bloqueando así la unión de estos factores a sus receptores de membrana<sup>53</sup>. Los niveles de este receptor soluble están disminuidos en el suero

y el líquido folicular de las pacientes con SOP, lo que exacerba el aumento en los niveles de sus ligandos<sup>30,31</sup>.

La trombospondina-1 (TSP1), un potente inhibidor de la angiogénesis, también se encuentra disminuida en el suero y en el tejido adiposo omental y subcutáneo de las mujeres con SOP<sup>54</sup>. Esta disminución es independiente del fenotipo de SOP de las pacientes analizadas y de su IMC, lo que señala que este factor desempeña algún papel en las alteraciones angiogénicas en este síndrome<sup>46</sup>.

No se han estudiado otros factores antiangiogénicos en el SOP y esto abre un campo muy interesante en el estudio de la angiogénesis, ya que estos compuestos podrían servir como herramientas terapéuticas para mejorar la angiogénesis ovárica en este síndrome. En la Tabla 1 se puede ver un resumen de las alteraciones en los factores proangiogénicos y antiangiogénicos en el SOP.

Factor	Aumentado/ Disminuido	Medición	Estudios
VEGF	↑	Suero, FF, ovario	(19;20;25;28-30)
PIGF	↑	FF	(31)
βFGF	↑	Suero, FF pos-hCG	(29)
TGFB1	↑	Suero	(44-46)
ANGPT1	↑	Suero, FF	(28;48)
PDGFBB	↓	FF	(28)
PDGFDD	↓	FF	(28)
sFLT1	↓	Suero, FF	(29;31)
TSP1	↓	Suero, tejido adiposo	(46;54)
sENG	↓	Suero	(45)

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; PIGF: factor de crecimiento placentario; bFGF: factor de crecimiento fibroblástico básico; TGFB1: factor de crecimiento transformante b; ANGPT1: angiopoyetina 1; PDGFBB: factor de crecimiento derivado de plaquetas BB; PDGFDD: factor de crecimiento derivado de plaquetas DD; sFLT1: receptor FLT1 soluble; TSP1: trombospondina 1; sENG: endoglin soluble; hCG: gonadotropina coriónica humana; FF: el líquido folicular.

**Tabla 1:** Alteraciones en los niveles de factores angiogénicos en el síndrome del ovario poliquístico

#### 4. Alteraciones en la vasculogénesis

Las células progenitoras endoteliales (EPC) son células mononucleares derivadas de la médula ósea que pueden migrar hacia sitios de neovascularización, donde proliferan y se diferencian en células endoteliales maduras, participando en la formación de vasos nuevos. Las alteraciones tanto en el número como en la función de las EPC han sido relacionadas con la aterosclerosis y la alteración en el metabolismo de la glucosa<sup>55</sup>. Debido a las alteraciones en el endotelio y a las disfunciones en las células endoteliales que presentan las mujeres con SOP, se han comenzado a estudiar las EPC

como posibles candidatas involucradas en estos procesos patogénicos<sup>56,57</sup>. Dessapt-Baradez et al. investigaron el número y la función de las EPC en mujeres con SOP no obesas comparadas con mujeres de control de similar edad e IMC. Encontraron que en las mujeres con SOP no solo el número de EPC circulantes era menor, sino también que su función estaba alterada respecto del grupo de control. Estas alteraciones podrían estar relacionadas con el riesgo mayor que tienen estas pacientes de sufrir enfermedad cardiovascular y envejecimiento vascular<sup>56</sup>. No se han estudiado aún estas células en el ovario de mujeres con SOP.

Estos resultados son prometedores, ya que indican que una de las estrategias posibles para mejorar la función vascular en las pacientes con SOP sería mejorar el número y la función de las EPC. Sin embargo, aún son necesarios más estudios para determinar la relevancia de estas células en la patogenia del SOP.

#### Estrategias terapéuticas para restaurar la angiogénesis ovárica en el SOP

La normalización de la angiogénesis como estrategia terapéutica para el tratamiento de distintas patologías se ha convertido en un campo en constante y sostenido crecimiento en los últimos años. Se han realizado avances en patologías que cursan con angiogénesis alterada, como el cáncer<sup>58-61</sup>, enfermedades inflamatorias, retinopatías y degeneración macular relacionada con la edad<sup>62-64</sup>. En el SOP, también se ha propuesto que la restauración de la angiogénesis ovárica podría tener un efecto beneficioso sobre el desarrollo folicular y la ovulación, mejorando la fertilidad de las pacientes. Para ello, se han utilizado diferentes estrategias en los últimos años.

El *drilling* ovárico por laparoscopia (LOD) está indicado en las mujeres con SOP anovulatorias y resistentes al citrato de clomifeno<sup>65,66</sup>. Este procedimiento consiste en realizar pequeñas punciones en el ovario, ya sea a través de láser o diatermia<sup>65</sup>, con lo que se logra disminuir los niveles séricos de LH y de andrógenos y aumentar la FSH<sup>67</sup>. A pesar de que el mecanismo exacto del LOD no se conoce, esta técnica mejora la ovulación en las pacientes con SOP<sup>66</sup>. Respecto de la angiogénesis ovárica, el LOD reduce los niveles séricos de VEGF<sup>68,69</sup> y el flujo sanguíneo ovárico<sup>68-71</sup> en las pacientes con SOP, con lo que se reduce el riesgo de sufrir OHSS frente a una estimulación con gonadotropinas luego del procedimiento<sup>69</sup>. Por lo tanto, no solo la disminución de los andrógenos y de LH sería un mecanismo proba-

ble para explicar el aumento en las tasas de ovulación de estas mujeres, sino también la disminución de VEGF y del flujo sanguíneo ovárico.

Otro tratamiento que tiene efecto en la angiogénesis ovárica es la metformina. Se trata de una biguanida ampliamente utilizada como hipoglucemiante oral para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Existe amplia controversia acerca de su uso para mejorar la fertilidad en las pacientes con SOP. Sin embargo, se informó que mejora ciertos parámetros reproductivos, incluida la tasa de nacidos vivos en algunas poblaciones<sup>72-77</sup>. Por otro lado, se ha visto que la metformina mejora la angiogénesis en diferentes patologías, tanto *in vivo*, como en modelos *in vitro*. Por ejemplo, se ha propuesto a la metformina como adyuvante antiangiogénico en el tratamiento contra el cáncer de ovario debido a su capacidad para disminuir los niveles de VEGF<sup>78-81</sup>.

Además del cáncer, la metformina disminuyó la angiogénesis en modelos murinos de diabetes y obesidad, previniendo de esta forma el daño vascular que presentan estas patologías<sup>82,83</sup>. Más aún, es capaz de prevenir el desarrollo de OHSS frente a la estimulación con gonadotropinas tanto en mujeres con SOP como sin él<sup>76,84-86</sup>. Por todo esto, muchos investigadores comenzaron a evaluar el efecto de la metformina en la angiogénesis ovárica en el SOP.

Tan et al. estudiaron el efecto de la metformina en una población de mujeres con SOP con sobrepeso en comparación con una población con sobrepeso pero sin SOP<sup>54,87</sup>. Encontraron que la metformina restablece los niveles de TSP1 en el suero y el tejido adiposo después de 6 meses de tratamiento. La TSP1 se encontraba disminuida en las pacientes con SOP. También comprobaron que la metformina puede disminuir la migración y formación de túbulos en las células endoteliales inducidas por el suero de las pacientes con SOP, es decir, la angiogénesis *in vitro*<sup>54,87</sup>.

En las mujeres con SOP e IMC normal, Makled y et al. mostraron que, después de 3 meses de tratamiento con metformina se normalizaban los perfiles hormonales y los parámetros de flujo sanguíneo ovárico, y disminuía el tamaño del ovario<sup>88</sup>.

A fin de analizar los posibles mecanismos de regulación de la angiogénesis por la metformina, en nuestro laboratorio hemos evaluado el efecto de este fármaco en la angiogénesis ovárica en un modelo de SOP en rata desarrollado mediante la administración prepuberal de DHEA<sup>37</sup>. Encontramos que la metformina restablece el área vascular y perivascular en el ovario y los niveles de VEGF,

ANGPT1 y PDGF. También mejora el desarrollo folicular en los animales con SOP, disminuyendo el porcentaje de quistes y aumentando la ovulación<sup>37</sup>. Por todo lo anterior, puede verse que la metformina es capaz de mejorar la angiogénesis ovárica en el SOP y mejorar así la fertilidad en este síndrome. Son necesarios más estudios para dilucidar los mecanismos moleculares mediante los cuales actúa esta biguanida.

Los anticonceptivos orales constituyen la primera línea de tratamiento en las pacientes con SOP que no buscan un embarazo<sup>89</sup>. Estos anticonceptivos disminuyen la síntesis de LH y andrógenos y aumentan la síntesis de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), disminuyendo de esta forma el índice de andrógenos libres (FAI)<sup>90</sup>. Okyay et al. observaron que luego de 3 meses de tratamiento con drospirenona (3 mg) y etinilestradiol (30 µg) se reduce la vascularización ovárica tanto en las pacientes con SOP como en los controles, y este efecto es aún mayor en las pacientes con SOP<sup>91</sup>. Estos resultados ameritan más estudios que puedan proporcionar información acerca del efecto de los anticonceptivos orales en la angiogénesis ovárica en el SOP.

En nuestro laboratorio investigamos el efecto de la inhibición local de VEGF<sup>36</sup> y de la administración de PDGFBB<sup>38</sup> bajo la bursa de los ovarios en ratas a las que se les había administrado previamente DHEA para lograr mimetizar el SOP. Encontramos que al inhibir VEGF utilizando un receptor soluble, se puede revertir parcialmente la acumulación de folículos pequeños y reducir la formación de quistes en las ratas con SOP. Esta estrategia también aumentó la ovulación y mejoró el desarrollo folicular<sup>36</sup>.

De manera similar, la administración de PDGFBB en el ovario restableció parcialmente la acumulación de folículos pequeños, redujo los quistes y aumentó el porcentaje de cuerpos lúteos. También disminuyó los niveles de VEGF y mejoró la vascularización ovárica<sup>38</sup>.

Todos estos resultados refuerzan la hipótesis de que la normalización de la vasculatura ovárica en el SOP podría considerarse una nueva estrategia terapéutica para este síndrome, ya que podría mejorar el desarrollo folicular, la selección del folículo dominante y la ovulación.

## Perspectivas futuras

En los últimos años ha habido mucha investigación en el SOP, lo que ha permitido tener un conocimiento mayor de esta patología y mejorar

sustancialmente su diagnóstico y tratamiento. El estudio de las alteraciones en la angiogénesis ovárica constituye un nuevo campo en la investigación del SOP, no solo como marcador de daño cardiovascular, sino también como marcador de alteraciones ováricas. Existen cada vez más evidencias que demuestran que las alteraciones en el desarrollo vascular constituyen un mecanismo central en la fisiopatología del SOP, contribuyendo a las principales características de este síndrome, como la infertilidad. Por lo tanto, las estrategias que apuntan a mejorar la angiogénesis en las pacientes con SOP están comenzando a ser evaluadas para poder mejorar los tratamientos en este síndrome. Más aún, las alteraciones en la angiogénesis ovárica han sido propuestas como una nueva herramienta en el diagnóstico del SOP.

Por todo lo expuesto en esta revisión, podemos concluir que la mejora en la angiogénesis ovárica en las pacientes con SOP parecería ser una estrategia prometedora que permitiría mejorar el desarrollo folicular y la ovulación. Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer claramente los mecanismos de la angiogénesis alterada y, de esta forma, utilizar esta novedosa estrategia terapéutica en el SOP.

## REFERENCIAS

- Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370(9588):685-97.
- Stein I.F., Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;129:181-91.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-7.
- Hazzard TM, Stouffer RL. Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(6):883-900.
- Reynolds LP, Redmer DA. Expression of the angiogenic factors, basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor, in the ovary. *J Anim Sci* 1998;76(6):1671-81.
- Abramovich D, Rodriguez CA, Hernandez F, Tesone M, Parborell F. Spatiotemporal analysis of the protein expression of angiogenic factors and their related receptors during folliculogenesis in rats with and without hormonal treatment. *Reproduction* 2009;137(2):309-20.
- Davis S, Aldrich TH, Jones PF, Acheson A, Compton DL, Jain V, et al. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell* 1996;87(7):1161-9.
- Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997; 277(5322):55-60.
- Shim WS, Ho IA, Wong PE. Angiopoietin: a TIE(d) balance in tumor angiogenesis. *Mol Cancer Res* 2007;5(7):655-65.
- Gale NW, Thurston G, Hackett SF, Renard R, Wang Q, McClain J, et al. Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning, and only the latter role is rescued by Angiopoietin-1. *Dev Cell* 2002;3(3):411-23.
- Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science* 1997;277(5323):242-5.
- Nissen IJ, Cao R, Hedlund EM, Wang Z, Zhao X, Wetterskog D, et al. Angiogenic factors FGF2 and PDGF-BB synergistically promote murine tumor neovascularization and metastasis. *J Clin Invest* 2007;117(10):2766-77.
- Pandya NM, Dhalla NS, Santani DD. Angiogenesis—a new target for future therapy. *Vascul Pharmacol* 2006;44(5):265-74.
- Ollauri-Ibanez C, Lopez-Novoa JM, Pericacho M. Endoglin-based biological therapy in the treatment of angiogenesis-dependent pathologies. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(9):1053-63.
- Battaglia C, Artini PG, D'Ambrogio G, Genazzani AD, Genazzani AR. The role of color Doppler imaging in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(1 Pt 1):108-13.
- Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, Kyei-Mensah A, Shaker A, Jacobs HS et al. Ovarian stromal blood flow in women with polycystic ovaries—a possible new marker for diagnosis? *Hum Reprod* 1995; 10(8):1992-6.
- Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod* 1996;11(10):2217-22.
- Battaglia C, Artini PG, Genazzani AD, Gremigni R, Salvatori M, Sgherzi MR, et al. Color Doppler analysis in oligo- and amenorrheic women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1997;11(2):105-10.
- Agrawal R, Sladkevicius P, Engmann L, Conway GS, Payne NN, Bekis J, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations and ovarian stromal blood flow are increased in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1998;13(3):651-5.
- Agrawal R, Conway G, Sladkevicius P, Tan SL, Engmann L, Payne N, et al. Serum vascular endothelial growth factor and Doppler blood flow velocities in in vitro fertilization: relevance to ovarian hyperstimulation syndrome and polycystic ovaries. *Fertil Steril* 1998;70(4):651-8.
- Resende AV, Mendes MC, Dias DM, Mendonca HC, Gomes Premoli AC, Reis RM, et al. Doppler study of the uterine arteries and ovarian stroma in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52(3):153-7.
- Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Lombardi G, Lobo RA. Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertil Steril* 2005; 84(2):413-9.
- Abd El Aal DE, Mohamed SA, Amine AF, Meki AR. Vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in polycystic ovary syndrome and their relation to ovarian blood flow. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118(2):219-24.
- Alcazar JL, Kudla MJ. Ovarian stromal vessels assessed by spatiotemporal image correlation-high definition flow in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40(4):470-5.
- Kamat BR, Brown LF, Manseau EJ, Senger DR, Dvorak HF. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human granulosa and theca lutein cells. Role in corpus luteum development. *Am J Pathol* 1995;146(1):157-65.
- Ferrara N, Frantz G, LeCouter J, Dillard-Telm L, Pham T, Draksharapu A, et al. Differential expression of the angiogenic factor genes vascular endothelial growth factor (VEGF) and endocrine gland-derived VEGF in normal and polycystic human ovaries. *Am J Pathol* 2003;162(6):1881-93.
- Gomez R, Soares SR, Busso C, Garcia-Velasco JA, Simon C, Pellicer A. Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin Reprod Med* 2010;28(6):448-57.
- Scotti L, Parborell F, Irusta G, de Z, I, Bisioli C, Pettorossi H et al. Platelet-derived growth factor BB and DD and angiopoietin1

- are altered in follicular fluid from polycystic ovary syndrome patients. *Mol Reprod Dev* 2014;81(8):748-56.
29. Artini PG, Monti M, Matteucci C, Valentino V, Cristello F, Genazzani AR. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in polycystic ovary syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(8):465-70.
  30. Artini PG, Ruggiero M, Parisen Toldin MR, Monteleone P, Monti M, Cela V, et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Hum Fertil (Camb)* 2009;12(1):40-4.
  31. Tal R, Seifer DB, Grazi RV, Malter HE. Follicular fluid placental growth factor is increased in polycystic ovarian syndrome: correlation with ovarian stimulation. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:82.
  32. Almawi WY, Gammoh E, Malalla ZH, Al Madhi SA. Analysis of VEGFA Variants and Changes in VEGF Levels Underscores the Contribution of VEGF to Polycystic Ovary Syndrome. *PLoS One* 2016;11(11):e0165636.
  33. Vural P, Kusku-Kiraz Z, Dogru-Abbasoglu S, Cil E, Karadag B, Akgul C et al. Vascular endothelial growth factor -2578 A/C, -460 T/C and +405 G/C polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009.
  34. Lee EJ, Oh B, Lee JY, Kimm K, Park JM, Baek KH. Association study between single nucleotide polymorphisms in the VEGF gene and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89(6):1751-9.
  35. Guruvaiiah P, Govatati S, Reddy TV, Lomada D, Deenadayal M, Shivaji S, et al. The VEGF +405 G>C 5' untranslated region polymorphism and risk of PCOS: a study in the South Indian Women. *J Assist Reprod Genet* 2014; 31(10):1383-9.
  36. Abramovich D, Irusta G, Bas D, Cataldi NI, Parborell F, Tesone M. Angiopoietins/TIE2 System and VEGF Are Involved in Ovarian Function in a DHEA Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology* 2012;153(7):3446-56.
  37. Di Pietro M, Parborell F, Irusta G, Pascuali N, Bas D, Bianchi MS, et al. Metformin regulates ovarian angiogenesis and follicular development in a female polycystic ovary syndrome rat model. *Endocrinology* 2015;156(4):1453-63.
  38. Di Pietro M, Scotti L, Irusta G, Tesone M, Parborell F, Abramovich D. Local administration of platelet-derived growth factor B (PDGFB) improves follicular development and ovarian angiogenesis in a rat model of Polycystic Ovary Syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2016;433:47-55.
  39. Karimzadeh L, Nabiuni M, Kouchesfehiani HM, Adham H, Bagheri A, Sheikholeslami A. Effect of bee venom on IL-6, COX-2 and VEGF levels in polycystic ovarian syndrome induced in Wistar rats by estradiol valerate. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2013;19(1):32.
  40. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10(2):116-29.
  41. Laiho M, DeCaprio JA, Ludlow JW, Livingston DM, Massague J. Growth inhibition by TGF-beta linked to suppression of retinoblastoma protein phosphorylation. *Cell* 1990;62(1):175-85.
  42. Satterwhite DJ, Moses HL. Mechanisms of transforming growth factor-beta 1-induced cell cycle arrest. *Invasion Metastasis* 1994;14(1-6):309-18.
  43. Yang EY, Moses HL. Transforming growth factor beta 1-induced changes in cell migration, proliferation, and angiogenesis in the chicken chorioallantoic membrane. *J Cell Biol* 1990;111(2):731-41.
  44. Raja-Khan N, Kunselman AR, Demers LM, Ewens KG, Spielman RS, Legro RS. A variant in the fibrillin-3 gene is associated with TGF-beta and inhibin B levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010;94(7):2916-9.
  45. Tal R, Seifer DB, Shohat-Tal A, Grazi RV, Malter HE. Transforming growth factor-beta1 and its receptor soluble endoglin are altered in polycystic ovary syndrome during controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2013;100(2):538-43.
  46. Liu M, Gao J, Zhang Y, Li P, Wang H, Ren X, et al. Serum levels of TSP-1, NF-kappaB and TGF-beta1 in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients in northern China suggest PCOS is associated with chronic inflammation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(6):913-22.
  47. Sova H, Morin-Papunen L, Puistola U, Karihtala P. Distinctively low levels of serum 8-hydroxydeoxyguanosine in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010;94(7):2670-3.
  48. Tal R, Seifer DB, Grazi RV, Malter HE. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 are altered in polycystic ovarian syndrome (PCOS) during controlled ovarian stimulation. *Vasc Cell* 2013;5(1):18.
  49. Wang L, Qi H, Baker PN, Zhen Q, Zeng Q, Shi R, et al. Altered Circulating Inflammatory Cytokines Are Associated with Anovulatory Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Women Resistant to Clomiphene Citrate Treatment. *Med Sci Monit* 2017;23:1083-9.
  50. Nilsson EE, Detzel C, Skinner MK. Platelet-derived growth factor modulates the primordial to primary follicle transition. *Reproduction* 2006; 131(6):1007-15.
  51. Sleer LS, Taylor CC. Cell-type localization of platelet-derived growth factors and receptors in the postnatal rat ovary and follicle. *Biol Reprod* 2007;76(3):379-90.
  52. Pinkas H, Fisch B, Rozansky G, Felz C, Kessler-Ickelson G, Krissi H, et al. Platelet-derived growth factors (PDGF-A and -B) and their receptors in human fetal and adult ovaries. *Mol Hum Reprod* 2008;14(4):199-206.
  53. Kendall RL, Wang G, Thomas KA. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226(2):324-8.
  54. Tan BK, Adya R, Chen J, Farhatullah S, Heutling D, Mitchell D, et al. Metformin decreases angiogenesis via NF-kappaB and Erk1/2/Erk5 pathways by increasing the antiangiogenic thrombospondin-1. *Cardiovasc Res* 2009;83(3):566-74.
  55. Fadini GP, Boscaro E, de Kreutzenberg S, Agostini C, Seeger F, Dimmeler S, et al. Time course and mechanisms of circulating progenitor cell reduction in the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(5):1097-102.
  56. Dessapt-Baradez C, Reza M, Sivakumar G, Hernandez-Fuentes M, Markakis K, Gnudi L, et al. Circulating vascular progenitor cells and central arterial stiffness in polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 2011;6(5):e20317.
  57. Kao YH, Chiu WC, Hsu MI, Chen YJ. Endothelial progenitor cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: implications for the genesis of cardiovascular diseases. *Int J Fertil Steril* 2013; 6(4):208-13.
  58. Albiges L, Salem M, Rini B, Escudier B. Vascular endothelial growth factor-targeted therapies in advanced renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(4):813-33.
  59. Leite DO, Hamm A, Mazzone M. Growing tumor vessels: more than one way to skin a cat - implications for angiogenesis targeted cancer therapies. *Mol Aspects Med* 2011;32(2):71-87.
  60. Sharma PS, Sharma R, Tyagi T. VEGF/VEGFR pathway inhibitors as anti-angiogenic agents: present and future. *Curr Cancer Drug Targets* 2011;11(5):624-53.
  61. Socinski MA. Multitargeted receptor tyrosine kinase inhibition: an antiangiogenic strategy in non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2011;37(8):611-7.
  62. Ribeiro JA, Messias A, Jorge R. Antiangiogenic drugs and advanced proliferative diabetic retinopathy. *Arq Bras Oftalmol* 2011;74(2):143-6.
  63. Bauditz J, Lochs H. Angiogenesis and vascular malformations: antiangiogenic drugs for treatment of gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2007;13(45):5979-84.

64. Mitchell P. A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab. *Curr Med Res Opin* 2011;27(7):1465-75.
65. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23(3):462-77.
66. Hueb CK, Dias Junior JA, Abrao MS, Filho EK. Drilling: medical indications and surgical technique. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2015;61(6):530-5.
67. Greenblatt E, Casper RF. Endocrine changes after laparoscopic ovarian cauterization in polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(2):279-85.
68. Amin AF, Abd el-Aal DE, Darwish AM, Meki AR. Evaluation of the impact of laparoscopic ovarian drilling on Doppler indices of ovarian stromal blood flow, serum vascular endothelial growth factor, and insulin-like growth factor-1 in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79(4):938-41.
69. El Behery MM, Diab AE, Mowafy H, Ebrahiem MA, Shehata AE. Effect of laparoscopic ovarian drilling on vascular endothelial growth factor and ovarian stromal blood flow using 3-dimensional power Doppler. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112(2):119-21.
70. Elmashad AI. Impact of laparoscopic ovarian drilling on anti-Müllerian hormone levels and ovarian stromal blood flow using three-dimensional power Doppler in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;95(7):2342-6.
71. Giampaolino P, Morra I, De Rosa N, Cagnacci A, Pellicano M, Di Carlo C, et al. Impact of transvaginal hydrolaparoscopy ovarian drilling on ovarian stromal blood flow and ovarian volume in clomiphene citrate-resistant PCOS patients: a case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2017;33(9):690-3.
72. Jungheim ES, Odibo AO. Fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: a decision analysis of different oral ovulation induction agents. *Fertil Steril* 2010;94(7):2659-64.
73. Johnson N. Metformin is a reasonable first-line treatment option for non-obese women with infertility related to anovulatory polycystic ovary syndrome—a meta-analysis of randomised trials. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51(2):125-9.
74. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5:CD003053.
75. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:3.
76. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG* 2013;120(3):267-76.
77. Kjotrod SB, Carlsen SM, Rasmussen PE, Holst-Larsen T, Mellem-bakken J, Thurin-Kjellberg A, et al. Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, multi-centre study. *Hum Reprod* 2011;26(8):2045-53.
78. Rattan R, Graham RP, Maguire JL, Giri S, Shridhar V. Metformin suppresses ovarian cancer growth and metastasis with enhancement of cisplatin cytotoxicity in vivo. *Neoplasia* 2011;13(5):483-91.
79. Liao H, Zhou Q, Gu Y, Duan T, Feng Y. Luteinizing hormone facilitates angiogenesis in ovarian epithelial tumor cells and metformin inhibits the effect through the mTOR signaling pathway. *Oncol Rep* 2012;27(6):1873-8.
80. Shank JJ, Yang K, Ghannam J, Cabrera L, Johnston CJ, Reynolds RK, et al. Metformin targets ovarian cancer stem cells in vitro and in vivo. *Gynecol Oncol* 2012;127(2):390-7.
81. Wu B, Li S, Sheng L, Zhu J, Gu L, Shen H, et al. Metformin inhibits the development and metastasis of ovarian cancer. *Oncol Rep* 2012;28(3):903-8.
82. Abdelsaid M, Kaczmarek J, Coucha M, Ergul A. Dual endothelin receptor antagonism with bosentan reverses established vascular remodeling and dysfunctional angiogenesis in diabetic rats: Relevance to glycemic control. *Life Sci* 2014.
83. Dallaglio K, Bruno A, Cantelmo AR, Esposito AI, Ruggiero L, Orecchioni S, et al. Paradoxical effects of metformin on endothelial cells and angiogenesis. *Carcinogenesis* 2014;35(5):1055-66.
84. Moll E, Van D, Van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13(6):527-37.
85. Khattab S, Fotouh IA, Mohesn IA, Metwally M, Moaz M. Use of metformin for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a novel approach. *Reprod Biomed Online* 2006; 3(2):194-7.
86. Palomba S, Falbo A, Carrillo L, Villani MT, Orio F, Russo T, et al. Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2011;96(6):1384-90.
87. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, Randeve HS. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2010;59(12):3023-31.
88. Makled AK, El Sherbiny M, Elkabarity R. Assessment of ovarian stromal blood flow after metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(4):883-91.
89. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005;11(3):277-91.
90. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod* 2007;22(2):317-22.
91. Okyay E, Gode F, Acet F, Bodur T, Cagliyan E, Sahan C, et al. The effect of drospirenone (3 mg) with ethinyl estradiol (30 mcg) containing pills on ovarian blood flows in women with polycystic ovary syndrome: a case controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;180:93-9.

## ACTUALIZACIÓN

# Uso de terapia hormonal en pacientes con BRCA (*breast cancer gen*) mutado: ¿es posible?

## *Use of hormone therapy in patients with mutated BRCA: is it possible?*

María Alejandra Belardo<sup>1</sup>, Malena María Cavanna<sup>2</sup> y Bárbara De Nardo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Jefa de la Sección de Endocrinología Ginecológica y Climaterio

<sup>2</sup> Becaria de Perfeccionamiento de la Sección de Endocrinología Ginecológica y Climaterio

<sup>3</sup> Becaria de Perfeccionamiento de la Sección de Endocrinología Ginecológica y Climaterio

Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Alejandra Belardo

E-mail: alejandra.belardo@hospitalitaliano.org.ar

Correspondencia:

Recibido: 9/2/2018

Aceptado: 9/5/2018

Conflicto de interés: las autoras declaran no tener conflicto de interés.

## Resumen

En la actualidad se puede reconocer a las pacientes con mayor riesgo de padecer cáncer debido a mutaciones genéticas. Este es el caso de la mutación de los genes BRCA1/2, que trae aparejado un aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama y de ovario. Como medida de reducción del riesgo se realiza la salpingooforectomía bilateral (SOB), que reduce el riesgo de cáncer casi un 90%, con un impacto negativo sobre la calidad de vida de las mujeres.

Es sabido que la SOB puede ocasionar síntomas vasomotores (SVM) y otras consecuencias. Si bien se cuenta con alternativas de tratamiento, los estudios demostraron que la terapia hormonal de la menopausia (THM) sigue siendo el tratamiento sintomático más efectivo. En las pacientes portadoras de la mutación BRCA1/2, la THM no tendría un impacto negativo sobre el riesgo oncológico luego de la cirugía de reducción del riesgo.

Los trabajos concluyen que la THM no aumenta el riesgo de cáncer de mama en estas pacientes, por lo que se verían beneficiadas con su uso sin modificar el efecto protector de la cirugía. Sin embargo, faltan ensayos clínicos controlados, aleatorizados y bien diseñados, dedicados preferentemente a las mujeres premenopáusicas que se someten a la SOB, no solo para determinar si el uso de THM es seguro, sino también para establecer el tipo de hormona, la vía de administración y la duración del tratamiento.

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura médica sobre la seguridad del uso de la THM en las pacientes portadoras de la mutación BRCA luego de la SOB.

**Palabras clave:** mutación BRCA1/2, síntomas vasomotores, salpingooforectomía bilateral, terapia hormonal de la menopausia, cáncer de ovario, cáncer de mama.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2018; Vol. XXV N° 1 Junio de 2018: 18-26

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se considera en la actualidad una entidad multifactorial en la que la herencia, el ambiente y los hábitos de vida interaccionan en los individuos con grados variables de susceptibilidad. Este fenómeno se traduce epidemiológica y clínicamente en la presencia de diferentes estratos de riesgo en una misma población<sup>1</sup>. El 5-10% de todos los casos de cáncer de mama se producen por mutaciones heredadas y originan los llamados síndromes de cáncer hereditario. En general, una mutación en un gen determinado aumenta el riesgo de aparición de más de un tumor y, por esta razón, cada síndrome tiene un espectro de distintos tumores<sup>1</sup> sobre los que se focaliza la prevención.

BRCA1 y BRCA2 son genes supresores de tumores que cumplen un papel importante en la función

## Abstract

*Currently, patients with a higher risk of cancer due to genetic mutations can be recognized. This is the case of the BRCA1/2 gene mutation, which correlates with an increase in the risk of breast and ovarian cancer. Bilateral salpingo-oophorectomy (SOB) is performed as a risk reduction measure, which reduces the risk of cancer by almost 90%, with a negative impact on the quality life of women. It is known that SOB can cause vasomotor symptoms and other consequences. There are alternative treatments, but studies have shown that menopausal hormone therapy (MHT) remains being the most effective symptomatic treatment. In patients carrying the BRCA1/2 mutation, MHT would not have a negative impact on cancer risk after risk reduction surgery.*

*The studies conclude that MHT does not increase the risk of breast cancer in these patients, so they would be benefited from the use of MHT without modifying the protective effect of the surgery. However, there is a lack of controlled, randomized, well-designed clinical trials, dedicated primarily to premenopausal women who undergo SOB, not only to determine whether the use of MHT is safe, but also to determine the type of hormone, the route of administration and the duration of the treatment.*

*The aim of this work is to review the literature on the safety of the use of MHT in patients carrying the BRCA mutation after the SOB.*

**Keywords:** BRCA1/2 mutation, vasomotor symptoms, bilateral salpingo-oophorectomy, menopausal hormone therapy, ovarian cancer, breast cancer.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2018; Vol. XXV N° 1 Junio de 2018: 18-26

celular<sup>2</sup>. Son los encargados de la reparación del DNA bicatenario, evitando la duplicación celular no controlada, y de la reparación del DNA monocatenario, respectivamente<sup>3</sup>.

Las mujeres con esa mutación germinal tienen mayor riesgo de padecer cáncer de ovario (15-56%) y de mama (45-80%) que la población general (ovario 1,4% y mama 12%)<sup>2</sup>. Un 84% de los cánceres hereditarios de mama y más del 90% de los de ovario hereditarios son causados por BRCA mutados<sup>2</sup>. Es importante tener en cuenta que estas mujeres tienen mayor predisposición a desarrollar otros tipos de cáncer, como los del peritoneo, las trompas de Falopio, el colon y el páncreas, el adenocarcinoma seroso papilar de endometrio y el melanoma maligno<sup>4</sup>.

El riesgo de cáncer de ovario difiere según el gen mutado, con un rango de 39-49% en BRCA1 y

de 11-18% en BRCA2<sup>4</sup>. Por otra parte, alrededor de un 3% de las portadoras de BRCA1 desarrollarán cáncer a los 40 años, mientras que para BRCA2 será más tardío, cercano a los 50 años<sup>4</sup>. A diferencia del cáncer de ovario, el riesgo de cáncer de mama aumenta de forma similar en ambas mutaciones alrededor de un 20% a los 40 años, 37% a los 50 años, 55% a los 60 años y más del 70% en las mayores de 70 años<sup>4</sup>. Cerca del 10-24% de los cánceres de mama asociados a BRCA1 y el 65-79% de los relacionados con la mutación BRCA2 presentan receptores hormonales positivos, un dato pertinente en el manejo a largo plazo de estas pacientes<sup>4</sup>. Diversos estudios y metanálisis demostraron categóricamente que la salpingooforectomía bilateral (SOB) de reducción del riesgo disminuye de manera significativa la incidencia tanto del cáncer de mama (53-68%) como de ovario (85-95%)<sup>2</sup>.

Debido al posible papel de las hormonas sexuales (endógenas y exógenas) en la etiología del cáncer de mama hereditario y la importancia de la SOB, es fundamental esclarecer si el uso de terapia hormonal de la menopausia para disminuir los síntomas climatéricos sería posible de implementar en las pacientes con mutaciones BRCA1<sup>5</sup> y BRCA2.

### **Estrategias de manejo en las portadoras de BRCA1/2**

Si el resultado del estudio genético es positivo para la mutación BRCA1/2, el asesoramiento del manejo de esta situación incluye el análisis del deseo reproductivo, el alcance o probabilidad del riesgo de cáncer, el grado de protección de la cirugía tanto para el cáncer de mama como para el de ovario, el manejo de los síntomas climatéricos, la posibilidad de uso de THM durante períodos cortos y otros problemas médicos relacionados<sup>6</sup>.

### **Salpingooforectomía bilateral de reducción del riesgo**

La recomendación de la SOB en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1/2 está basada en la evidencia de que el tamizaje (*screening*) o la quimioprevención no reducen la mortalidad<sup>2</sup>. La decisión de realizar la cirugía debe tomarse luego de analizar una serie de factores, como el deseo de fertilidad, la edad de la paciente y el riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario. La SOB electiva para la población general, en mujeres menores de 45 años, disminuye la incidencia de cáncer de mama, sin repercutir en la tasa de mortalidad por esta patología. Sin embargo, para las mujeres con BRCA1 mutados de entre 40 y

50 años, reduce el riesgo de cáncer de mama hasta un 50% y para las menores de 40 años, hasta un 64%<sup>1</sup>. El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG, Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos)<sup>7</sup> y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)<sup>6</sup> recomiendan la SOB para las mujeres con BRCA1 o BRCA2 mutados y paridad cumplida. El hecho de que la SOB luego de la menopausia reduzca el riesgo de cáncer de mama lleva a plantear la hipótesis de que los andrógenos ováricos tendrían una acción directa sobre el riesgo de cáncer mamario por conversión periférica a estrógenos, hipótesis que, de confirmarse, implicaría nuevas propuestas en la prevención de esta entidad<sup>1</sup>. La salpingectomía por sí sola aún no está aceptada como cirugía de reducción del riesgo, aunque hay ensayos clínicos en curso<sup>6</sup>. Además, la SOB en mujeres premenopáusicas trae como consecuencia una menopausia quirúrgica, con la consiguiente pérdida inmediata de hormonas esteroideas (estradiol, progesterona y andrógenos). La diferencia con la menopausia natural es que esta última se acompaña de un descenso paulatino de los niveles circulantes de andrógenos y testosterona, ya que los ovarios continúan produciendo andrógenos<sup>1</sup>. En las pacientes menores de 50 años con indicación de histerectomía por patologías benignas, la SOB se asocia con un incremento de enfermedad coronaria, disfunción sexual, osteoporosis, fracturas de cadera, enfermedad de Parkinson y alteración de la función cognitiva debido a la relación de ese procedimiento con una menopausia adelantada<sup>1</sup>. La histerectomía concomitante a la SOB es una conducta controvertida. Algunas teorías proponen que la porción intersticial de la trompa de Falopio podría tener cierto riesgo de transformación maligna. Sin embargo, no se informó sobre ningún caso de cáncer en las pacientes con BRCA luego de la SOB<sup>2</sup>. El ACOG<sup>7</sup> establece que la histerectomía concomitante podría realizarse si existiera un riesgo teórico de cáncer en la porción intersticial de la trompa de Falopio o para reducir el riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres en tratamiento con tamoxifeno, o para simplificar la THM, al evitar el uso de progestágenos, que serían los responsables del incremento del riesgo de cáncer de mama. La SOB sigue siendo la mejor estrategia de prevención primaria en las pacientes premenopáusicas con riesgo alto de cáncer de mama. Asimismo, el tamizaje continuo con la mamografía y la resonancia magnética (RM) para la detección precoz del cáncer de mama en las mujeres portadoras de BRCA 1 y 2 luego de la SOB está justificado<sup>1</sup>. En

las mujeres que no eligen la SOB, no hay evidencia suficiente que apoye la detección sistemática para el cáncer de ovario, ya que tanto la ecografía transvaginal como el CA-125 tienen poca sensibilidad y especificidad para esta neoplasia<sup>6,8</sup>.

### **Mastectomía de reducción del riesgo**

Para el tamizaje imagenológico en las mujeres portadoras de mutaciones BRCA1/2, se recomiendan la RM con contraste intravenoso y la mamografía a partir de los 25-30 años, al igual que en los familiares de primer grado de una portadora que no se hayan realizado la prueba<sup>6</sup>. La ecografía se utiliza, junto con la mamografía, en las mujeres con riesgo alto para cáncer de mama cuando, por algún motivo, no pueden realizar una RM (falta de disponibilidad, contraindicación para su realización)<sup>1</sup>. La mastectomía bilateral de reducción del riesgo (MBRR) es una decisión compleja, personal e irreversible. Representa un cambio en la apariencia física que puede afectar la sexualidad e impedir la lactancia. Un correcto asesoramiento incluye analizar con la paciente lo que significa la cirugía, sus riesgos y beneficios, y las opciones de reconstrucción, lo que puede lograr una mayor aceptación de esta. Muchos trabajos concluyeron que la principal razón para realizar la MBRR fue disminuir la ansiedad<sup>1</sup> por el riesgo de padecer cáncer y así evitar la repetición de la historia familiar. Con una adecuada información y contención previa a la cirugía, la adaptación es alta, con una satisfacción cercana al 95%. La mayoría de las pacientes refieren que volverían a tomar la misma decisión<sup>1</sup>.

### **Quimioprevención**

La quimioprevención es la rama más aplicada de la farmacoprevención primaria para el cáncer de mama; son sustancias que previenen el desarrollo de tumores.

Los agentes quimiopreventivos necesitan un tiempo de acción prolongado para ejercer sus efectos protectores. Deben ser beneficiosos, con toxicidad mínima y tolerabilidad excelente. Los más conocidos son el tamoxifeno, el anastrozol y el exemestano. Actualmente no hay evidencia que avale el uso de quimioprevención en las mujeres portadoras de la mutación BRCA1<sup>1</sup>. Respecto de las portadoras de la mutación BRCA2 (recordemos que un porcentaje alto presenta receptores hormonales positivos), un pequeño subgrupo de análisis en el estudio NSABP-P1 mostró un beneficio significativo con la quimioprevención en la reducción del riesgo de cáncer de mama<sup>1</sup>.

### **Consecuencias de la SOB y su manejo: ¿es posible el uso de terapia hormonal de la menopausia?**

El abordaje de las consecuencias en las distintas esferas: psicosocial, social y de calidad de vida en las pacientes en las que se realizará una cirugía de reducción del riesgo es de suma importancia para lograr un adecuado manejo de las complicaciones y una apropiada adhesión al tratamiento<sup>6</sup>.

La SOB está asociada con síntomas vasomotores (SVM), riesgo mayor de enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, alteración cognitiva, reducción de la calidad de vida, mala calidad del sueño, dispareunia, disfunción sexual y disminución de la libido, entre otros. Si bien es cierto que la menopausia quirúrgica en edades tempranas se relaciona con complicaciones a largo plazo, poco se sabe de la magnitud del riesgo, del momento de presentación y de un tamizaje óptimo con métodos preventivos a largo plazo para este grupo de pacientes<sup>9</sup>. Existe, entonces, la problemática del manejo de los síntomas que trae aparejada la cirugía. A pesar de las múltiples alternativas de tratamiento, como la clonidina, la fitoterapia, los ansiolíticos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y de noradrenalina, los estudios demuestran que la THM, ya sea con estrógenos solos o combinados, sigue siendo el tratamiento de elección más efectivo para el alivio de los síntomas vasomotores<sup>10</sup>.

Las opciones no hormonales incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS: venlafaxina, paroxetina, escitalopram) y los agonistas alfa-2 adrenérgicos (clonidina), que si bien son opciones para el tratamiento de los SVM luego de la menopausia quirúrgica, no son tan efectivos como la THM<sup>2</sup>. Por lo tanto, esta última sigue siendo el tratamiento de referencia<sup>11,12</sup>.

### **Síntomas vasomotores**

Como ya dijimos, uno de los síntomas patognómicos que padecen las mujeres que han sido sometidas a una SOB son los SVM como consecuencia de la brusca caída hormonal en las mujeres jóvenes. Madalinska et al. fueron los primeros autores en publicar acerca de esta problemática en mujeres que se habían realizado la SOB. Un estudio observacional<sup>11</sup> que incluyó a 450 mujeres premenopáusicas con el gen BRCA mutado comparó los SVM en pacientes que optaron por la SOB con pacientes que optaron por el control ginecológico con tamizaje (GT). Ambos grupos se subdividieron en dos: pacientes que

utilizaron THM y pacientes que no recibieron tratamiento hormonal. La THM utilizada fue estrógenos, estrógenos combinados con progesterona o tibolona, por un período corto. Las pacientes del grupo con SOB presentaron significativamente mayor incidencia de SVM frente a las del grupo con GT. Dentro del grupo con SOB las usuarias de THM refirieron significativamente menos síntomas que las no usuarias en el mismo grupo.

### **Síndrome genitourinario de la menopausia**

El síndrome genitourinario de la menopausia incluye sequedad vaginal, ardor e irritación, menor lubricación, dispareunia y síntomas urinarios, como urgencia miccional, disuria e infecciones urinarias de repetición. Uno de los primeros trabajos en evaluar la calidad de vida de las pacientes luego de la SOB fue publicado por Elit et al.<sup>13</sup> en 2001. Los resultados en cuanto a la calidad de vida en general fueron similares a los del resto de la población, pero la calidad de vida específica durante la menopausia fue menor que en la población general, con hasta un 54% de incomodidad sexual a los 5 años de la SOB.

En concordancia con ello, Madalinska et al. realizaron dos estudios: el primero, de corte transversal, se publicó en 2005<sup>14</sup> y concluyó que la calidad de vida en general de las mujeres luego de la SOB no difería de la observada en la población de control, mientras que, con respecto a la calidad de vida en la menopausia, las mujeres que habían realizado la SOB presentaron mayor incidencia de sequedad vaginal, dispareunia y menor placer durante las relaciones sexuales. El segundo estudio de Madalinska et al., publicado en 2006<sup>11</sup>, incluyó solo a mujeres premenopáusicas y comparó un grupo que había realizado la SOB y otro grupo que optó por el tamizaje. Luego de la cirugía, las mujeres presentaron mayor incidencia de síntomas climáticos (sequedad vaginal, dispareunia y pérdida del interés sexual, entre otros) que las que optaron por el tamizaje, con independencia del uso de THM posterior. La mayoría de las pacientes incluidas en el estudio<sup>11</sup> refirieron ser sexualmente activas. La falta de deseo sexual y la alteración de la imagen corporal fueron las razones más frecuentes dentro del grupo de pacientes con SOB que no mantenían relaciones sexuales, mientras que en el grupo de control la explicación más frecuente fue el cansancio, tanto de ella como de la pareja. Al comparar a las pacientes con SOB con THM y las pacientes del

GT, las primeras refirieron significativamente mayor disconfort durante la actividad sexual. Cuando se analizó el tipo de THM utilizado, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de estrógeno/progesterona y el de tibolona.

Tucker et al.<sup>15</sup> realizaron un estudio de corte transversal que analizó el efecto del estado menopáusico antes de la cirugía y su relación con la THM sobre la sexualidad y la calidad de vida luego de la SOB. No hallaron diferencias con respecto a la lubricación, la dispareunia y la capacidad de alcanzar el orgasmo; sin embargo, observaron que la edad en el momento de la cirugía influye sobre la incomodidad sexual, el cual aumentaba con cada año de vida. Las mujeres premenopáusicas en el momento de la cirugía refirieron tener tres veces más molestias sexuales que las postmenopáusicas en el momento de la SOB. Como consecuencia de esta última, los valores bajos de testosterona circulante podrían explicar el deseo sexual disminuido, más allá de la edad y del estado hormonal en el momento de la cirugía. Los estudios clínicos aleatorizados demostraron que el tratamiento con testosterona exógena mejora el deseo sexual, la frecuencia y la satisfacción durante la actividad sexual<sup>15</sup>. Con respecto al tratamiento, según las recomendaciones de la *International Menopause Society* (IMS, Sociedad Internacional de Menopausia)<sup>16</sup>, la THM sistémica no debe usarse solo como indicación para los problemas en la esfera sexual. Por otro lado, el uso de estrógenos locales actúa sobre la lubricación y el trofismo, y mejora la satisfacción sexual. Sin embargo, ninguna de las dos formas de administración demostró tener efecto sobre el deseo sexual hipoactivo. Cabe destacar la necesidad de información que presentan las mujeres con la mutación BRCA luego de la SOB: el 59% refirieron que les hubiera sido útil tener más información acerca de las consecuencias de la cirugía sobre su vida sexual y al 57% les hubiera sido valioso el asesoramiento sexual<sup>8</sup>. Johansen et al.<sup>17</sup> incluyeron a 294 mujeres con SOB y 1.228 mujeres de la población general (media de edad de 54 años para ambos grupos) en las que evaluaron el placer sexual, los niveles de satisfacción y la frecuencia de las relaciones sexuales a través de cuestionarios. Las mujeres en el grupo de SOB presentaron menor satisfacción, menor frecuencia y mayor incomodidad sexual. Estos parámetros mejoraron con la administración de estrogénoterapia sistémica.

Asimismo, Tucker et al.<sup>18</sup> incluyeron una población heterogénea de 119 mujeres (60 de ellas con

antecedente personal de cáncer de mama), con una media de edad de 52 años y un tiempo medio desde la cirugía de 24 meses. Utilizando escalas que evaluaron la función sexual, hallaron una prevalencia del 74% de disfunción sexual y un 73% de deseo sexual hipactivo.

### Calidad de vida

Uno de los primeros trabajos en evaluar la calidad de vida en las pacientes luego de la SOB fue publicado en 2001 por Elit et al.<sup>13</sup> Encontraron que la calidad de vida en general de las mujeres luego de la SOB fue similar a la del resto de la población, mientras que la calidad de vida específica para menopausia mostró un mayor deterioro. Con respecto al estado hormonal previo a la cirugía, las mujeres premenopáusicas refirieron menor satisfacción sexual en comparación con las posmenopáusicas, pero presentaron mayor cantidad de SVM, psicosociales y otros síntomas climatéricos<sup>15</sup>. Esto se debe sobre todo a la rápida caída estrogénica y, eventualmente, a la privación de andrógenos ováricos<sup>19</sup>. Por otro lado, las pacientes que optaron por el seguimiento presentaron mayor incidencia de ansiedad que las del grupo de SOB<sup>14</sup>.

### Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad que afecta a una de cada tres mujeres en la posmenopausia y se acompaña de un mayor riesgo de fracturas. Por lo tanto, es lógico inferir que la SOB en mujeres premenopáusicas menores de 45 años traería aparejado un riesgo elevado de osteoporosis y fractura osteoporótica como resultado de la abrupta caída de los estrógenos endógenos. Estas pacientes afrontan 10 a 15 años más de privación hormonal que las mujeres con una menopausia natural. Luego de la SOB, la pérdida de hueso trabecular alcanza un 20% a los 18 meses de la cirugía. En las mujeres menores de 45 años existe una mayor prevalencia de osteoporosis y de fractura osteoporótica a los 6 años de la cirugía en comparación con las que fueron sometidas a la SOB luego de los 45 años<sup>8</sup>. La literatura médica describe que el 55,6% de las pacientes presentaron osteopenia y el 12,1%, osteoporosis, a los 15 meses de la cirugía<sup>9</sup>. Por lo tanto, la caída de la densidad mineral ósea entre los 6 y los 24 meses después de la SOB hace que el tamizaje con densitometría mineral ósea (DMO) dentro de los primeros 2-3 años sea una estrategia razonable<sup>9</sup>. Esta medida ayudaría a identificar a las pacientes con riesgo de osteoporosis y de fractura<sup>8</sup>, y a actuar de forma preventiva.

El cambio en la dieta como única estrategia no es suficiente como prevención ósea en este grupo de pacientes. Se recomienda realizar ejercicio físico, ingerir 1.500 mg de calcio diario y suplementar con 800 UI/día de vitamina D<sup>8</sup>. En las pacientes que lo requieran, se agregan bisfosfonatos al tratamiento para reducir el riesgo de fractura<sup>9</sup>. Todavía no hay guías que establezcan el momento óptimo para la vigilancia ósea. Sin embargo, considerando las recomendaciones internacionales de menopausia<sup>20</sup>, osteoporosis<sup>21</sup> y THM<sup>22</sup>, la evaluación con DMO<sup>23</sup> es útil en las mujeres con menopausia quirúrgica anterior a los 45 años, en especial si tienen otros factores de riesgo de fractura. Debido a la pérdida rápida de masa ósea durante los primeros dos años de la SOB, una DMO basal ayudaría a identificar a las mujeres de alto riesgo<sup>19</sup>. El seguimiento debe ser individualizado, de acuerdo con la edad, los antecedentes personales y familiares, el estilo de vida, la DMO y los tratamientos concomitantes.

### Riesgo cardiovascular

La asociación entre la SOB y el riesgo de enfermedad cardiovascular se observó en una serie de estudios a través de los años. El *Nurse's Health Study* (NHS)<sup>24</sup> siguió la relación entre la menopausia (natural y quirúrgica) y su asociación con el riesgo de enfermedad cardiovascular en 121.700 mujeres de entre 30 y 55 años. Las pacientes que tuvieron una menopausia natural no presentaron un aumento del riesgo, pero el grupo de mujeres con menopausia quirúrgica y que nunca recibieron THM presentaron riesgo mayor de enfermedad cardiovascular. El estudio *Women's Health Initiative* (WHI, Iniciativa para la salud de la mujer)<sup>25</sup> encontró que la THM (tanto de estrógenos solos como combinada) no reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, este estudio incluyó a mujeres de 62 años y muy pocas estaban salpingooforectomizadas; por lo tanto, no es un estudio representativo para las mujeres jóvenes que experimentan una menopausia quirúrgica<sup>8</sup>.

Un metanálisis<sup>26</sup> concluyó que la menopausia natural no aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que sí lo hace la ooforectomía bilateral antes de los 50 años. *The Mayo Clinic Cohort of Oophorectomy and Aging*<sup>27</sup> informó que las mujeres sometidas a SOB antes de los 45 años presentaron mayor mortalidad cardiovascular en comparación con el grupo de control. El riesgo fue mayor para las pacientes que no recibieron THM. Recientemente,

Shukla et al.<sup>28</sup> plantearon como hipótesis un nuevo papel para el gen BRCA1 como cardioprotector. La pérdida del gen en los cardiomiocitos derivó en una remodelación cardíaca adversa, función ventricular pobre y mayor mortalidad como respuesta a la isquemia o al estrés genotóxico. Además, las células endoteliales basales expresan BRCA1 y su sobreexpresión provee protección contra los factores inflamatorios<sup>29</sup>. Esta evidencia indica que el gen BRCA1 sería protector de las células miocárdicas frente al daño del DNA, la apoptosis y la disfunción endotelial, y permite especular que las mujeres con ese gen mutado tendrían un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular<sup>19</sup>. Según lo expuesto, la THM debe recomendarse por lo menos hasta la edad promedio de la menopausia natural, aprovechando su papel cardioprotector de acuerdo con la ventana de oportunidad. También debería considerarse el mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (ACV) en las mujeres con menopausia quirúrgica. En una revisión realizada por Rocca et al.<sup>30</sup> se observó que, mientras los estrógenos exógenos aparentan ser un factor de riesgo para ACV en las pacientes con menopausia natural, la estrogénoterapia antes de los 50 años en las mujeres con menopausia quirúrgica sería protectora.

### **Entonces, ¿se podría indicar la terapia hormonal de la menopausia a las mujeres con el gen BRCA mutado?**

No hay duda de que la THM es el tratamiento más efectivo para el alivio de los síntomas climatéricos y para mejorar la calidad de vida. Sin embargo, el tremendo impacto que tuvo la publicación de los resultados del estudio WHI<sup>25</sup> con respecto al cáncer de mama causó una drástica caída de su prescripción. Desde entonces, a pesar de que hay una significativa cantidad de trabajos posteriores sobre el riesgo de cáncer de mama y el uso de THM que cuestionan esos resultados, persiste una fuerte resistencia en el uso de la terapia hormonal en las pacientes con riesgo alto. Si bien las principales organizaciones oncológicas internacionales (NICE, NCCN, SGO) recomiendan el uso de THM en las mujeres con la mutación germinal luego de la SOB, hasta ahora se han publicado pocos trabajos sobre ello. Todos coinciden en que la terapia hormonal no tendría efecto sobre el riesgo oncológico ni modificaría el efecto protector de la SOB. En 2005, Rebbeck et al.<sup>31</sup> publicaron un estudio prospectivo que incluyó a 462 mujeres en el que se evaluó si la reducción del riesgo de cáncer de mama lograda a través de la

SOB en las pacientes con la mutación de los genes BRCA1/2 se alteraba con el uso de THM (estrógenos y estrógeno-progesterona) durante un período corto. Con una media de seguimiento de 3,6 años, el riesgo de cáncer de mama fue significativamente menor en el grupo de pacientes con SOB, mientras que el uso de THM no modificó el efecto protector de la cirugía. Madalinska et al., en 2006<sup>11</sup>, analizaron el impacto de la THM en pacientes con SOB y compararon a mujeres que optaron por el procedimiento quirúrgico con mujeres que eligieron el tamizaje. Los resultados mostraron que las mujeres en las que se realizó seguimiento presentaron menos síntomas vasomotores que las pacientes con SOB. Sin embargo, dentro de este último grupo, las usuarias de THM tuvieron menor sintomatología que las no usuarias. En 2008, Gabriel et al.<sup>32</sup> incluyeron a 73 mujeres luego de la SOB; en 40 de ellas se realizó la histerectomía total (HT) concomitante. La THM utilizada por las pacientes incluidas fue estrogénica o combinada, según correspondiera. No hubo diferencias en el uso de THM entre las pacientes con SOB y en aquellas en las que además se realizó la HT. Luego del tratamiento hormonal, no se vio afectada la reducción del riesgo de la cirugía. Eisen et al.<sup>33</sup> publicaron, en 2008, un estudio de casos y controles que incluyó a 472 mujeres posmenopáusicas con mutación del gen BRCA1. Observaron que el uso de THM (estrógenos y estrógeno-progesterona) durante una media de tiempo de 3 años en pacientes con la mutación no aumentó el riesgo de cáncer de mama. Las principales organizaciones oncológicas internacionales (NICE, NCCN, SGO) sugieren que las pacientes sin historia personal de cáncer de mama podrían recibir THM luego de la SOB para aliviar los síntomas climatéricos y prevenir los efectos a largo plazo de una menopausia quirúrgica temprana<sup>19</sup>. Kotsopoulos et al.<sup>5</sup> llevaron a cabo un estudio de casos y controles en el que incluyeron a 432 parejas de mujeres con mutación BRCA1, el grupo de control incluía a mujeres sanas y el grupo de casos se componía de mujeres con antecedente personal de cáncer de mama invasor. Se realizó el seguimiento durante aproximadamente 4 años. Como THM se utilizaron esquemas de estrógenos solos y combinados con progesterona. Concluyeron que el uso de THM en las mujeres posmenopáusicas no aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama en las portadoras de esa mutación. Estos hallazgos son sugestivos de que los esquemas cortos de THM no deberían estar contraindicados en las pacientes con la mutación BRCA1 sin historia personal de cáncer. Es importante

destacar que el cáncer de mama en las pacientes con mutación BRCA1 es casi siempre triple negativo; sin embargo, un tercio de las pacientes con la mutación BRCA2 presentan receptores hormonales positivos. A pesar de ser necesaria más evidencia, la THM en estas pacientes también sería segura<sup>4</sup>. Los resultados de los trabajos descritos demuestran que, a pesar de haber sido bien conducidos, ninguno de ellos fue un ensayo aleatorizado, sino de casos y controles o estudios de cohorte prospectiva; por consiguiente, el número de mujeres estudiadas que se sometieron a la SOB seguida de THM no es suficiente para arribar a una conclusión certera. Los efectos a largo plazo de la SOB y del uso de THM en esta población actualmente se desconocen<sup>5</sup>.

Por lo tanto, con respecto a la THM, resumimos siguiendo las recomendaciones de manejo clínico de Finch et al.<sup>8</sup>:

- Portadoras de BRCA1: debe ser una opción para considerar por el médico y la paciente.
- Portadoras de BRCA2: debe considerarse teniendo en cuenta la evidencia limitada al respecto.
- Portadoras de la mutación BRCA que realizaron MBRR: se la debe ofrecer.
- Portadoras de la mutación BRCA con antecedentes personales de cáncer de mama: está contraindicada.

Hasta el momento, no hay información cierta que sugiera que el uso de la hormonoterapia (sola o combinada) sea perjudicial en este tipo de mujeres luego de la SOB. Sin embargo, faltan ensayos clínicos controlados, aleatorizados y bien diseñados no solo para determinar si el uso de THM es seguro en este grupo de mujeres con la mutación BRCA, sino también para determinar el tipo de estrógeno adecuado, la vía de administración y la duración del tratamiento<sup>2,3,19</sup>.

## CONCLUSIONES

Las mujeres portadoras de una mutación en los genes BRCA1/2 poseen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama y de ovario. La recomendación es realizar la SOB antes de los 35-40 años con paridad cumplida, ya que es una excelente estrategia como medida de reducción del riesgo. El tratamiento de estas pacientes implica poner especial atención a todos los problemas concomitantes que derivan de la intervención, y brindarles apoyo multidisciplinario que incluya médico genetista, ginecólogo, ginecólogo oncólogo y psicólogo para el manejo de los síntomas vasomotores, la salud sexual, la prevención ósea y la probable

enfermedad cardiovascular, más allá del riesgo de cáncer. En las portadoras de la mutación BRCA 1/2 sin historia personal de cáncer de mama, la THM cumpliría un papel importante en el manejo de los síntomas climatéricos, sobre todo en las que fueron operadas a los 35-40 años, sin presentar impacto negativo sobre la expectativa de vida.

Se necesitan más estudios prospectivos en grandes poblaciones de mujeres con riesgo alto de cáncer hereditario de mama y de ovario para llegar a una conclusión definitiva sobre la seguridad, así como sobre el tipo y el tiempo de duración de la THM.

## REFERENCIAS

1. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades, Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Alto riesgo para cáncer de mama, Consenso Nacional Inter-Sociedades. Octubre de 2014.
2. Marchetti C, Iadarola R, Palaia I, di Donato V, Perniola G, Muzii L, et al. Hormone therapy in oophorectomized BRCA 1/2 mutation carriers. *Menopause* 2014;21:763-8.
3. Birrer N, Chinchilla C, Del Carmen M, Dizon DS. Is hormone replacement therapy safe in women with a BRCA mutation?: A Systematic Review of the Contemporary Literature. *Am J Clin Oncol* 2018;41(3):313-5.
4. Guidozzi F. Hormone therapy after prophylactic risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women who have BRCA gene mutation. *Climacteric* 2016;19(5):419-22.
5. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA 1 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2016;155:365-73.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 2.2016. NCCN.org.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 89. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Obstet Gynecol* 2008;111:231-41.
8. Finch A, Evans G, Narod SA. BRCA carriers, prophylactic salpingo-oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations. *Women's Health* 2012;8(5):543-55.
9. García C, Lyon L, Conell C, Littell RD, Powell CB. Osteoporosis risk management in BRCA1 and BRCA2 carriers who undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecologic Oncology* 2015;138:723-6.
10. The 2017 hormone therapy position statement of The North American. *Menopause* 2017;24(7):728-75.
11. Madalinska JB, Van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3576-82.
12. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, Elit L, McLaughlin J, Springate C, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2011;121:163-8.
13. Elit L, Esplen MJ, Butler K, Narod S. Quality of life and psychosexual adjustment after prophylactic oophorectomy for a family history of ovarian cancer. *Fam Cancer* 2001;1(3-4):149-56.

14. Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, van Beurden M, Valdimarsdottir HB, Massuger LF, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6890-8.
15. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, Tan JJ, Green H, Cohen PA. The effects of pre-operative menopausal status and hormone replacement therapy (HRT) on sexuality and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Maturitas* 2016;85:42-8.
16. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19(2):109-50.
17. Johansen N, Liavaag AH, Tanbo TG, Dahl AA, Pripp AH, Michelsen TM. Sexual activity and functioning after risk-reducing salpingo-oophorectomy: Impact of hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol* 2016;140:101-6.
18. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, Tan JJ, Green H, Cohen PA. Prevalence of sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2016;140:95-100.
19. Nappi RE, Cassani C, Rossi M, Zanellini F, Spinillo A. Dealing with premature menopause in women at high-risk for hereditary genital and breast cancer. *Minerva Ginecol* 2016;68(5):602-12.
20. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:25-54.
21. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reingster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
22. De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013;16:203-4.
23. Khan A, Fortier M; Menopause and Osteoporosis Working Group, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Osteoporosis in menopause. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:839-43.
24. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987;316:1105-10.
25. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML 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(3):321-33.
26. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13(2):265-79.
27. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD Jr, Roger VL, Melton LJ 3rd, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009;16(1):15-23.
28. Shukla PC, Singh KK, Quan A, Al-Omran M, Teoh H, Lovren F, et al. BRCA 1 is an essential regulator of heart function and survival following myocardial infarction. *Nat Commun* 2011;2:593.
29. Singh KK, Shukla PC, Quan A, Al-Omran M, Lovren F, Pan Y, et al. BRCA 1 is a novel target to improve endothelial dysfunction and retard atherosclerosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:949-960.e4.
30. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19(3):272-7.
31. Rebbeck TR, Friebe T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB. Effect of Short-Term Hormone Replacement Therapy on Breast Cancer Risk Reduction After Bilateral Prophylactic Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(1).
32. Gabriel CA, Tigges-Cardwell J, Stopfer J, Erlichman J, Nathanson K, Domchek SM. Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer* 2009;8:23-8.
33. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA 1 mutation carriers. *J Natl Canc Inst* 2008;100:1361-7.

## REVISIÓN

# Anticoncepción hormonal y riesgo de cáncer de mama: a propósito del estudio "Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer"

## Update regarding the study "Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer"

Patricio Barriga P<sup>1</sup>, Paula Vanhauwaert S<sup>2</sup> y Arnaldo Porcile J<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica (SOCHEG), Facultad de Medicina, Universidad San Sebastián y Finis Terrae, Santiago, Chile; Delegado de Chile, Confederación Iberoamericana de Contracepción (CIC)

<sup>2</sup> Vicepresidenta de la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica (SOCHEG); Ginecoobstetra del Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile y Clínica Alemana de Santiago

<sup>3</sup> Expresidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica (SOCHEG); Profesor Asociado de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Contacto del autor: Prof. Dr. Patricio Barriga P.

E-mail: dr.patriciobarriga@gmail.com

Correspondencia: Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Av. Pedro de Valdivia 1509 (7501015), Providencia, Región Metropolitana, Chile

Recibido: 15/1/2018

Aceptado: 15/1/2018

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Resumen

A los profesionales de la salud no solo se les exige ahora que conozcan la medicina, sino también la lectura científica, la interpretación y la comunicación de nuevos datos. La nueva información sobre anticoncepción y terapias hormonales debe ser analizada por los ginecólogos para determinar si los nuevos datos son aplicables a sus pacientes o si tienen un impacto en su salud. Recientemente, se publicó un nuevo estudio sobre los anticonceptivos hormonales y el riesgo de cáncer de mama. En este estudio, los investigadores encontraron una elevación del riesgo relativo de cáncer de mama en las usuarias de anticoncepción hormonal respecto de las que no la usan. Después de analizar la publicación y otros datos disponibles, creemos que es un aumento muy bajo del riesgo y que su repercusión debe evaluarse caso por caso, sin olvidar los numerosos efectos beneficiosos de la anticoncepción hormonal.

**Palabras clave:** anticoncepción hormonal, cáncer de mama

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2018; Vol. XXV N° 1 Junio de 2018: 26-30

## Abstract

*Today health professionals are not only required to know medicine, but scientific reading, interpretation and communication of new data. The new information about contraception and hormonal therapies must be analyzed by gynecologists to determine whether or not the new data are applicable to their patients and if it has an impact on their health. Recently a new study of hormonal contraceptives and the risk of breast cancer was published. In this study the investigators found an elevation of the relative risk of breast cancer on the users versus the non users of hormonal contraception. After analyzing the publication and other data available, it is our opinion that it is a very low increase of the risk and its impact should be evaluated case by case, not forgetting to take into account the numerous beneficial effects that hormonal contraception have.*

**Key words:** hormonal contraception, breast cancer

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2018; Vol. XXV N° 1 Junio de 2018: 26-30

En el cuidado de la mujer, el profesional de la salud debe tomar múltiples decisiones, para lo cual analiza la información proveniente de publicaciones científicas en relación con esas materias. Así, considera los riesgos y los beneficios de cada acción y obra de la manera que cree más beneficiosa para su paciente.

Este análisis de la información no siempre es fácil, ya que los artículos muchas veces usan un lenguaje epidemiológico y estadístico que debe ser traducido e interpretado para determinar si tal o cual efecto, recién descubierto, tiene o no consecuencias para la paciente. Es más, aun en los estudios clínicos bien diseñados, algunos autores han fracasado en mostrar el real efecto que sus observaciones tienen para la mujer<sup>1,2</sup> y la responsabilidad de detectarlo recae sobre los médicos.

Los estudios sobre los efectos del uso de la anticoncepción hormonal (AH) o las terapias hormonales de la menopausia (THM) están escritos en este lenguaje; así, surge la necesidad, para los profesionales dedicados al cuidado de la mujer, de desenvolverse no solo en los aspectos clínicos, sino también en el análisis, comprensión e interpretación de los análisis estadísticos y epidemiológicos y en aspectos comunicacionales que le permitan transmitir sus conocimientos a sus pacientes y al público.

En relación con el tema que nos convoca, el cáncer de mama es el principal tipo de cáncer en las mujeres en todo el mundo y la causa más común de mortalidad por cáncer en esta población<sup>3</sup>.

Recientemente se publicó un nuevo estudio que analiza la posible relación entre el cáncer de mama y los anticonceptivos. Se trata de un estudio observacional danés<sup>4</sup> que aborda la relación entre el riesgo de cáncer de mama y las formulaciones de AH, combinada y solo de progestina, incluidas las formulaciones más nuevas.

Este estudio describe un aumento global de un 20% en el riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama con la utilización de AH de cualquier tipo y refiere que este riesgo aumenta hasta un 38% cuando el uso se extiende durante 10 años o más. Por último, sostiene que el riesgo se mantiene todo el tiempo de uso de la AH. Una vez suspendido el tratamiento, el riesgo tarda al menos 10 años en volver al que la usuaria tenía antes de comenzar.

Los riesgos relativos son parámetros estadísticos que representan solo eso, un "riesgo" y no una certeza. Se conocen otros factores de riesgo; de hecho, se estima que el 21% de todas las muertes por cáncer de mama registradas en el mundo son atribuibles al consumo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, y la falta de actividad física<sup>5</sup>. Esta relación es más importante en los países de ingresos altos (27%), donde el factor principal es el sobrepeso y la obesidad. En los países de ingresos bajos y medios, la proporción de cánceres de mama atribuibles a esos factores de riesgo se estima en un 18% y la falta de actividad física es el factor determinante más importante (10%). Sin embargo, muchas mujeres no desarrollan cáncer de mama, o este se pesquisa en etapas tempranas

susceptibles de tratamiento curativo si se cumplen las estrategias de prevención.

No es la primera vez que se estudia la asociación entre el uso de AH y el cáncer de mama. Varios estudios han abordado el tema, con resultados dispares.

Un estudio publicado en 2006<sup>6</sup>, que consideraba prescripciones anteriores a 2010, describió un aumento leve del cáncer de mama, sobre todo en las mujeres que utilizan AH antes del primer embarazo de término.

El 2010 se publicó un estudio que analizó el riesgo de muerte por todas las causas en más de 46.000 mujeres usuarias y no usuarias de AH que fueron seguidas por 39 años. Este estudio no encontró diferencias en el riesgo de morir por cáncer de mama en estas mujeres<sup>7</sup>.

El 2014<sup>8</sup>, otro estudio que analizó el riesgo de muerte después de 36 años de seguimiento en 121.000 mujeres usuarias y no usuarias de anticonceptivos, tampoco encontró una diferencia significativa de morir por cáncer de mama.

Un estudio japonés<sup>9</sup> que incluyó a más de 12.000 mujeres de entre 20 y 69 años sometidas a tamizaje mamario entre los años 2007 y 2013 describe que, después de ajustar los datos por paridad, historia familiar de cáncer de mama y lactancia, las mujeres premenopáusicas que se encontraban en ese momento usando anticonceptivos orales combinados tuvieron menos riesgo que las no usuarias.

Otros estudios demostraron un leve aumento del riesgo de diagnóstico más temprano de cáncer de mama en las mujeres que portan las mutaciones en los genes BRCA1, BRCA2 para cáncer de mama hereditario cuando inician los anticonceptivos antes de los 25 años, pero también se produce una disminución significativa del riesgo de cáncer de ovario, que está aumentado en este grupo, así como lo disminuye en la población general de mujeres. Por lo tanto, en los criterios de elegibilidad para el uso de anticonceptivos la OMS sigue clasificando el uso de los anticonceptivos hormonales en esta población de riesgo como categoría 1, porque la evidencia no sugiere un mayor riesgo de cáncer de mama entre las mujeres ya sea con un historial familiar de cáncer de mama, ya sea portadoras de genes de susceptibilidad aumentada para cáncer de mama que sean modificados por el uso de anticonceptivos orales combinados<sup>10</sup>.

Es importante tener en cuenta que el cáncer de mama es raro en las menores de 40 años, con independencia del uso o no de AH.

También es conocido el hecho de que los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) se asociarían a una reducción del cáncer de colon y de endometrio<sup>11</sup>. En este último, los progestágenos con sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel (SIU-LNG) incluso han mostrado especial protección a los trastornos proliferativos del endometrio con atipia y que son precursores del adenocarcinoma de endometrio<sup>12,13</sup>.

La información científica es concluyente en señalar que el uso de AHC se asocia a una protección duradera, por décadas, de menor incidencia de cáncer de ovario y de útero, aun después de que las mujeres dejan de usarlos. No es aventurado suponer que están asociados a una mayor prevención del cáncer que lo que podría imputárseles.

Si bien la fortaleza de este estudio se centra en la gran cohorte analizada, que comprende 1,8 millón de mujeres seguidas a través de los excelentes registros nacionales daneses, que incluyen información sobre medicamentos recetados, diagnósticos de cáncer de mama y algunas características clínicas de las mujeres, también tiene limitaciones. Aunque los investigadores brindan información de características clínicas como edad, educación, paridad y cierta información sobre antecedentes familiares de cáncer, no incluyen datos sobre otros factores conocidos de cáncer de mama u otros factores de confusión; más aún, tampoco se hace referencia al tamizaje del cáncer de mama, sea el autoexamen o la mamografía. Respecto de esto último, las políticas de vigilancia del cáncer de mama pueden ser diferentes para las mujeres que están dentro de un sistema de registro médico y que reciben tratamientos hormonales recetados y aquellas que no los reciben.

Por último, debemos considerar el muy pequeño riesgo absoluto basal de cáncer de mama en la población estudiada. Estas son mujeres menores de 50 años.

En esta población, hubo aproximadamente 1,3 casos adicionales de cáncer de mama por cada 10.000 mujeres por año que usaron AH, lo que equivale a alrededor de un caso extra de cáncer de mama al año por cada 7.690 usuarias. Por todo lo anterior, aunque el trabajo danés<sup>4</sup> constituye un aporte al conocimiento, los hallazgos deben analizarse en forma crítica y con cautela. Se debe considerar la presencia de algunas limitaciones metodológicas y que los riesgos absolu-

tos para cáncer de mama identificados son muy bajos en cuanto al impacto clínico.

En general, los metanálisis<sup>14-18</sup> no sugieren un aumento del cáncer total o la mortalidad total en las mujeres que toman anticonceptivos hormonales, sino más bien destacan la poca evidencia para distinguir el efecto de las diferentes formulaciones de anticonceptivos orales combinados (AOC). Las pacientes tienden a utilizar más de un tipo de AOC durante su vida y faltan estudios que evalúen la “dosis acumulada” en la vida del componente hormonal de los anticonceptivos estudiados.

Además, al prescribir un anticonceptivo hormonal se debe poner en la balanza tanto los riesgos como los beneficios. La AH es una forma muy efectiva de anticoncepción que permite a las mujeres controlar su fertilidad. El embarazo y el parto en sí mismos no están exentos de riesgos. Por ejemplo, durante el embarazo hay un mayor riesgo de trombosis, particularmente embolia pulmonar, y las tasas de mortalidad materna son apreciables. En los países desarrollados, las tasas de mortalidad promedian entre 2 y 3 por cada 10.000 nacidos vivos y, en los países de ingresos bajos, son aproximadamente 10 veces mayores<sup>19</sup>.

La introducción de la “píldora anticonceptiva”, hace ya más de 50 años, significó una reducción de los embarazos no planificados, un mejor control de la natalidad y, con ello, una reducción de la morbimortalidad asociada al embarazo, parto y puerperio, así como una disminución de la mortalidad materna relacionada con el aborto inseguro<sup>20</sup>. Estos efectos también repercutieron en el desarrollo de las mujeres más allá de la maternidad.

Es un desafío para los investigadores y los epidemiólogos expresar del mejor modo posible los riesgos y los beneficios que pueden afectar a una población cuando es intervenida por razones de salud. A modo de ejemplo, en los estudios para THM y riesgo de cáncer de mama, los nuevos análisis estadísticos han demostrado que la THM es segura y con un muy bajo impacto clínico de eventos considerados adversos<sup>21</sup>.

Se concluye que se necesitan nuevos análisis de este y otros estudios usando nuevos métodos estadísticos complementarios<sup>22-24</sup> que les permitan a los médicos evaluar mejor las formulaciones más recientes de anticonceptivos cuando las usuarias alcanzan la edad de mayor incidencia de cáncer de mama (40-60 años).

Es indispensable tener presente que la decisión de usar AH debe ser precedida de un cuida-

doso asesoramiento, evaluando los beneficios y los riesgos de los diferentes métodos de anticoncepción, incluidas las otras opciones que no involucran la AH, para que la mujer pueda optar, de una manera informada, por el método que más se acomode a sus deseos y necesidades.

## REFERENCIAS

1. Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Ann Epidemiol* 2015;25(3):193-200.
2. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2017;318(10):927-38.
3. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *Cancer J Clin* 2005;55(1):10-30.
4. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:2228-39.
5. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M; Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005;366(9499):1784-93.
6. Kahlenborn C, Modugno F, Potter D, Severs W. Uso de anticonceptivos orales como factor de riesgo de cáncer de mama premenopáusicas: un metanálisis. *Mayo Clin Proc* 2006;81(10):1290-302.
7. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c 927.
8. Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Missmer SA, Rosner BA, Hankinson SE. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ* 2014;349:g6356.
9. Ichida M, Kataoka A, Tsushima R, Taguchi T. No increase in breast cancer risk in Japanese women taking oral contraceptives: a case-control study investigating reproductive, menstrual and familial risk factors for breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prevention* 2015;16(9):3685-90.
10. WHO medical eligibility criteria update. *Contraception* Volume 94, Issue 3, September 2016 (p. 175, ref. 271 to 293).
11. Charlton BM, et al. Contraceptive use and mortality after 36 years of follow up interested Nurses Health study: prospective cohort study. *BMJ* 2014;349:g6356.
12. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 5;(6):CD009458. doi: 10.1002/14651858.CD009458.pub2.
13. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD007245. doi: 10.1002/14651858.CD007245.pub3.
14. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.

15. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses Health Study, United States). *Cancer Causes Control* 1997;8(1):65-72.
16. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346(26):2025-32.
17. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(11):1375-81.
18. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003 105(6): 844-50.
19. Molina RL, Pace LE. A renewed focus on maternal health in the United States. *N Engl J Med* 2017;377:1705-7.
20. Aedo S, Cavada G, Blumel JE, Chedraui P, Fica J, Barriga P, et al. Women's Health Initiative estrogen plus progestin clinical trial: a study that does not allow establishing relevant clinical risks. *Menopause* 2015;22(12):1317-22.
21. Singh S, Wulf D, Hussain R, Bankole A, Sedgh G. Aborto a nivel mundial: Una década de progreso desigual. Guttmacher Institute; 2009. <https://www.guttmacher.org/pubs/Aborto-a-nivel-mundial.pdf>. 20.
22. Royston P, Parmar MK. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. *Stat Med* 2011;30(19):2409-21.
23. Royston P, Parmar MK. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol* 2013;13:152.
24. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* 2005;95 Suppl 1:S144-50.

---

## REVISIÓN

# Resumen práctico de las Guías 2017 para el diagnóstico y manejo de la patología tiroidea durante el embarazo y posparto publicadas por la Sociedad Americana de Tiroides (ATA). Parte II

## *Practical summary of the 2017 Guidelines of the American Thyroid Association (ATA) for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Part II*

Julieta Calé

Complejo Médico Churrucá-Visca, CABA, Argentina

Contacto de la autora: Julieta Calé

E-mail: [julietacale77@gmail.com](mailto:julietacale77@gmail.com)

Correspondencia: [julietacale77@gmail.com](mailto:julietacale77@gmail.com)

Recibido: 9/1/2018 Aceptado: 9/3/2018

Conflicto de interés: la autora declara no tener conflicto de interés.

### Resumen

La disfunción tiroidea en el embarazo es un problema clínico común. Dados los numerosos avances científicos y clínicos ocurridos en este campo, la Sociedad Americana de Tiroides ha publicado una nueva guía para su manejo. El objetivo de este artículo es brindar, a ginecólogos y obstetras, una guía práctica y resumida con los datos más trascendentes a fin de efectuar una correcta evaluación de las pacientes.

**Palabras clave:** patología tiroidea, tiroides y embarazo, pruebas funcionales tiroideas, tiroiditis posparto.

### Abstract

*Thyroid dysfunction in pregnancy is a common clinical problem. Many scientific and clinical advances have occurred in this field and the American Thyroid Society has published a new guide for its management. The focus of this article is provide a practical and summarized guide for gynecologists and obstetricians with the most relevant data for the correct evaluation of patients.*

**Key words:** thyroid pathology, thyroid and pregnancy, functional thyroid tests, postpartum thyroiditis

## Tirotoxicosis y embarazo

La tirotoxicosis es el síndrome clínico de hipermetabolismo e hiperactividad resultante de la exposición a concentraciones altas de hormona tiroidea. La causa más frecuente de hipertiroidismo (hiperfunción de la glándula tiroidea) en las mujeres en edad reproductiva es la enfermedad de Graves-Basedow, que afecta a 0,4-1% de las mujeres jóvenes y a 0,2% de las embarazadas. Otras causas menos comunes son: bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico, tiroiditis subaguda, tirotropinoma, *struma ovarii*, metástasis funcionante de cáncer de tiroides y tirotoxicosis facticia.

Como dijimos, el 5% de las embarazadas pueden presentar un valor de tirotropina (TSH) < 0,1 mU/L en el primer trimestre. Esto es secundario al pico de gonadotropina coriónica humana (hCG) que típicamente ocurre entre las semanas 7 y 11 del embarazo.

Cualquier valor de TSH subnormal debe ser evaluado junto con la tiroxina total (T<sub>4</sub>T), la tiroxina libre (T<sub>4</sub>L) y la triyodotironina (T<sub>3</sub>), sin olvidar un exhaustivo interrogatorio y examen físico. En ocasiones, los anticuerpos antirreceptor de TSH (Trabs) pueden ayudar a clarificar la etiología. La gammagrafía y captación de yodo no deben realizarse durante el embarazo.

En una embarazada hipertiroidea en el primer trimestre, el diagnóstico diferencial más frecuente se plantea con la tirotoxicosis gestacional transitoria. Esta se presenta en 1-3% de las embarazadas, se encuentra limitada a la primera mitad de la gestación y es secundaria a niveles altos de hCG plasmáticos, como puede ocurrir en el embarazo múltiple, la mola hidatiforme o el coriocarcinoma. También puede verse asociada con un aumento de la sensibilidad del receptor de hCG<sup>1</sup>. Tanto en la enfermedad de Graves como en la tirotoxicosis gestacional transitoria la clínica es similar, pero la historia clínica y el examen físico pueden ser particularmente reveladores (Tabla 1).

A toda paciente en edad reproductiva se la debe interrogar sobre el deseo de planear un embarazo para decidir el tratamiento más apropiado. El uso de anticoncepción está fuertemente recomendado. El embarazo debe posponerse hasta haber logrado un estado eutiroideo estable (dos exámenes funcionales tiroideos dentro del rango de referencia con por lo menos un mes de diferencia y sin cambios de tratamiento entre ambos). La paciente deberá elegir entre la terapia ablativa con yodo 131 (<sup>131</sup>I), la cirugía de tiroides o el tratamiento médico. Cada opción presenta sus ventajas y sus desventajas (Tabla 2).

Antes de la ablación con yodo la paciente debe realizarse una prueba de embarazo. La concepción debe retrasarse al menos 6 meses posablación y hasta lograr un estado eutiroideo iniciando, si es necesario, un tratamiento de sustitución con levotiroxina (LT<sub>4</sub>).

Numerosos estudios demostraron complicaciones médicas y obstétricas directamente relacionadas con el mal control del hipertiroidismo y dependiendo de su duración a lo largo del embarazo. La tirotoxicosis está asociada con abortos, hipertensión gestacional, prematuridad, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino, tormenta tiroidea e insuficiencia cardíaca congestiva materna<sup>2</sup>. Algunos estudios muestran que la exposición fetal a hormonas tiroideas altas puede desarrollar un cerebro proclive a las convulsiones y a los trastornos del comportamiento<sup>3</sup>.

	Tirotoxicosis gestacional transitoria	Enfermedad de Graves-Basedow
Clínica	Palpitaciones, ansiedad, temblor, intolerancia al calor Intensidad leve autolimitada Hiperemesis	Palpitaciones, ansiedad, temblor, intolerancia al calor
Interrogatorio	Sin antecedentes	Antecedentes de patología tiroidea
Examen físico		Bocio y oftalmopatía
Laboratorio	↑↑ hCG	↑↑ Trabs > niveles de T <sub>3</sub>
Tratamiento	Sintomático Internación y manejo hidroelectrolítico En casos graves: betabloqueantes	Tionamidas

**Tabla 1:** Diferencias entre el hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow y la tirotoxicosis gestacional transitoria.

Terapia	Ventajas	Desventajas
Fármacos anti-tiroideos	Estado eutiroideo en 1-2 meses Induce disminución del título de Trabs Fácil de discontinuar o modificar. Económico Vía oral	Efectos adversos de la medicación (leve 5-8%, severo 0,2%) Defectos al nacer 3-4% MMI y 2-3% PTU 50-70% de recaídas luego de la suspensión
Yodo radioactivo	Fácil administración oral Reducción del bocio Muy poco frecuentes rebotes de la enfermedad	A veces requiere una 2° dosis El ↑ Trabs posterior al yodo puede empeorar la oftalmopatía o el riesgo fetal Necesidad de suplementar con LT <sub>4</sub> de por vida
Tiroidectomía	Terapia definitiva Estado eutiroideo alcanzado fácil y rápido con reemplazo con LT <sub>4</sub> Gradual remisión de la autoinmunidad Desaparición del bocio	Necesidad de suplementar con LT <sub>4</sub> de por vida Complicaciones quirúrgicas 2-5% Recuperación de una cirugía Cicatriz en el cuello

**Tabla 2:** Ventajas y desventajas de las opciones terapéuticas para mujeres con enfermedad de Graves que planean un embarazo.

Las tionamidas, danantizol (MMI) y propiltiouracilo (PTU) son el principal tratamiento contra el hipertiroidismo durante el embarazo. La normalización de los valores de  $T_4$  y  $T_3$  tiene lugar gradualmente durante varias semanas. Ambas ocasionan algunos efectos adversos, como exantema y, en raras ocasiones, agranulocitosis (0,15%) y falla hepática (< 0,1%). El PTU requiere varias dosis por día, dos a tres dosis diarias, en oposición al MMI que, en general, requiere solo una. Por otro lado, el PTU es el tercero en la lista de fármacos que llevan al trasplante hepático en los Estados Unidos<sup>4</sup>. La FDA recomienda su uso solo en el primer trimestre. Hasta el momento, no hay datos prospectivos que demuestren que el control de las enzimas hepáticas prevenga la hepatotoxicidad fulminante por PTU.

El mayor riesgo de las tionamidas en el embarazo es la teratogenicidad, que ocurre en el 2-4% de las pacientes<sup>5</sup>, sobre todo las expuestas entre las semanas 6 y 10 de la gestación. Existe una embriopatía por MMI que incluye facies dismórfica<sup>6,7</sup>, aplasia cutis y otras malformaciones, como atresia de coanas, esófago, anomalías de la pared abdominal, umbilicocele; y defectos oculares, del tracto urinario y del septum ventricular<sup>8,9</sup>. En el caso del PTU se describieron quistes en la cara y el cuello y, al igual que con el MMI, alteraciones del tracto urinario con la misma incidencia, pero de menor severidad<sup>10</sup>.

Por todo lo expuesto, se aconseja que en una paciente recientemente embarazada que padezca la enfermedad de Graves y que se encuentre eutiroides con dosis bajas de MMI (< 5-10 mg/día) o PTU (< 100-200 mg/día), se considere interrumpir la medicación para evitar un potencial efecto teratogénico. La decisión la tomará el especialista basándose en el tamaño del bocio, la historia del hipertiroidismo, la duración de la terapia y los resultados bioquímicos, junto con el valor de Trabs. Luego de la suspensión, se debe controlar la función tiroidea (TSH,  $T_4$ L,  $TT_4$ ) y la clínica cada 1 o 2 semanas. Si la paciente persiste clínica y bioquímicamente eutiroides, el control se puede extender cada 2 a 4 semanas en el segundo y el tercer trimestre.

Si la paciente se encuentra en alto riesgo de desarrollar tirotoxicosis sin medicación, entonces se recomienda PTU para tratar el hipertiroidismo hasta la semana 16 de embarazo. Si ya se encontraba medicada con MMI, se lo puede rotar a PTU lo antes posible hasta la semana 16, considerando una equivalencia de dosis 1:20 (p. ej., MMI 5 mg/día = PTU 100 mg/día). En la segunda mitad del embarazo se puede continuar con PTU o vol-

ver a rotarlo a MMI por el riesgo hepático, pero la evidencia sobre qué recomendar al respecto no es suficiente. El PTU no se comercializa en la Argentina. Solo contamos con MMI.

A veces es necesario utilizar betabloqueantes durante 2 a 6 semanas para controlar los síntomas hasta que las tionamidas hagan efecto o antes de una tiroidectomía. Habitualmente se utilizan dosis de propranolol de 10-40 mg cada 6 a 8 horas. El tratamiento prolongado con betabloqueantes se asoció a restricción del crecimiento intrauterino, bradicardia fetal, hipoglucemia neonatal<sup>11</sup> y mayor riesgo de aborto al darlos en conjunto con MMI y propranolol<sup>12</sup>.

Las hormonas tiroideas, los Trabs y los antitiroideos maternos atraviesan la barrera placentaria. Los Trabs maternos pueden estimular la tiroides fetal luego de las 20 semanas cuando esta se encuentra madura y funcionando. Los antitiroideos, por el contrario, bloquean la síntesis de hormona tiroidea fetal en forma potente. Podemos decir que en una madre eutiroides medicada con tionamidas, en general el feto estará sobretratado<sup>13</sup>. Por consiguiente, el objetivo del tratamiento materno es lograr  $T_4$ L y  $T_4$ T en el límite superior del rango de referencia y administrar la menor dosis posible de tionamidas para evitar el bocio y el hipotiroidismo fetales. El tratamiento combinado con  $LT_4$  y tionamidas tampoco debe utilizarse, por el mismo motivo. La única indicación posible sería ante un feto hipertiroideo por el pasaje de Trabs maternos en una madre ablacionada<sup>14</sup>.

El control de la función tiroidea con determinaciones de TSH,  $T_4$ T y  $T_4$ L debe realizarse cada 4 semanas al inicio y cada 4 a 6 semanas tras lograr el objetivo. De no contar con valores de  $T_4$ L específicos del trimestre, se recomienda el uso del rango para no embarazadas. En el caso de  $T_4$ T, se debe utilizar como referencia 1,5 veces el rango para no embarazadas en el segundo y el tercer trimestre.

En el primer trimestre algunas mujeres pueden experimentar una exacerbación de los síntomas. En el tercer trimestre en general el título de Trabs cae y el 30% de las gestantes pueden suspender la medicación.

**Tiroidectomía:** debe considerarse en caso de alergias o contraindicaciones a ambas tionamidas, en pacientes sin adherencia al tratamiento o en aquellas que no logren el eutiroidismo aun con dosis altas de tionamidas. Si está indicada, debe realizarse en el segundo trimestre y preparar a la paciente con betabloqueantes y solución de yodo potásico (50-100 mg/día) unos días antes para reducir el sangrado durante la cirugía<sup>15</sup>.

Al igual que el Comité del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, se recomienda:

- No se le debe prohibir a una embarazada un tratamiento quirúrgico.
- Cualquier cirugía programada debe ser pospuesta para después del parto.
- Si es posible, la cirugía que no sea de urgencia debe realizarse en el segundo trimestre, cuando las contracciones de pretérmino y el aborto espontáneo son menos frecuentes.
- No se requiere ninguna preparación extra en el caso de una paciente con enfermedad de Graves que requiera una cirugía de urgencia no tiroidea y que se encuentre controlada bajo tionamidas.

**Medición de Trabs:** en la mayoría de las pacientes, la concentración de Trabs maternos disminuye con la progresión del embarazo. La incidencia de hipertiroidismo fetal y neonatal es de 1-5%.

El riesgo fetal en una madre con historia presente o pasada de hipertiroidismo incluye:

- a) hipertiroidismo fetal o neonatal ante Trabs maternos altos en la segunda mitad del embarazo;
- b) hipotiroidismo fetal o neonatal ante el exceso de tionamidas administradas a la madre;
- c) hipotiroidismo central ante una madre hipertiroidea persistente con un pésimo control durante el embarazo.

Las indicaciones para solicitar Trabs maternos incluyen:

- Madres hipertiroideas con tratamiento con tionamidas o sin él: se sugiere determinar Trabs en el embarazo temprano y hacerlo luego de la semana 18 a 22 de gestación. Si son positivos o la paciente continúa con antitiroideos, se debe repetir la medición de Trabs en las semanas 30 a 34 para evaluar la necesidad de monitoreo neonatal.
- Historia previa de tiroidectomía o radiyodo secundario a hipertiroidismo por enfermedad de Graves. Al inicio del embarazo, y solo si se encuentran elevados, una segunda medición en las semanas 18-22.
- Historia previa de hipotiroidismo neonatal.
- Una determinación de Trabs maternos > 5 UI/L (aproximadamente tres veces por encima del valor normal de referencia) en el segundo o el tercer trimestre predice hipertiroidismo fetal con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 43%.

**Ecografía:** ante la sospecha de hipertiroidismo materno no controlado o altos niveles de Trabs en cualquier momento del embarazo, se debe consultar con un especialista en medicina materno-fetal y realizar una ecografía para medir la frecuencia cardíaca

fetal, el crecimiento y el volumen de líquido amniótico, y para detectar la presencia de bocio fetal.

**Cordocentesis:** presenta morbimortalidad fetal. Por eso debe ser realizada por manos expertas, en raras circunstancias, para ayudar a distinguir entre hipertiroidismo o hipotiroidismo fetal ante un feto con bocio de una madre que recibe tionamidas. Puede ser innecesaria en el caso de contar con la posibilidad de determinar Trabs estimulantes o bloqueantes<sup>16</sup>.

En el caso de una paciente con hipertiroidismo por bocio multinodular o bocio nodular tóxico que esté recibiendo tionamidas, se debe disminuir al máximo la dosis de tionamidas y monitorear al feto por posibles síntomas o signos de hipotiroidismo.

## Nódulos tiroideos y cáncer durante el embarazo

La incidencia de nódulos y el tamaño de los existentes pueden aumentar en el embarazo, y esto es más frecuente a mayor edad de la paciente y mayor paridad<sup>17-19</sup>. El 11-20% de las embarazadas desarrollan nódulos. Ante la presencia de un nódulo se debe interrogar sobre los antecedentes familiares de malignidad tiroidea, enfermedades asociadas como neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (NEM 2), enfermedad de Cowden, complejo de Carney, síndrome de Werner y radiación en el cuello.

La ecografía es la herramienta más útil para la detección de los nódulos y la evaluación del tamaño, sus características y la presencia de ganglios linfáticos cervicales asociados. En la Tabla 3 se describe el riesgo estimado de malignidad de los nódulos tiroideos según el patrón ecográfico.

**Laboratorio:** toda paciente con un nódulo de tiroides debe tener una valoración de TSH. La calcitonina plasmática solo se recomienda en casos de antecedentes familiares de carcinoma medular, NEM o mutación RET conocida.

**Punción biopsica con aguja fina (PBAF):** se puede realizar en cualquier trimestre. El momento se debe pautar según el riesgo de cáncer estimado por ecografía y el deseo de la embarazada.

En las pacientes con TSH suprimida persistente después de la semana 16, la PBAF se puede diferir para después del parto y reevaluar el nódulo con una gammagrafía en caso de que no estén amamantando. La TSH suprimida puede indicar la presencia de un nódulo tóxico y, al ser tan rara la malignidad, la PBAF no está indicada en este caso.

Si el resultado de la PBAF arroja una atipia o lesión folicular de significado incierto, neoplasia

Patrón ecográfico	Características ecográficas	Riesgo de malignidad estimado (%)	Considerar biopsia
Alta sospecha	Nódulo sólido hipoecoico/parcialmente quístico con componente sólido hipoecoico y una o más de las siguientes características: márgenes irregulares, microcalcificaciones, mayor altura que ancho, calcificaciones y extensión extratiroidea	70-90	Si > 1 cm
Sospecha intermedia	Nódulo sólido hipoecoico con márgenes regulares	10-20	Si > 1 cm
Baja sospecha	Nódulo sólido hipoecogénico o isoecogénico o parcialmente quístico con áreas sólidas excéntricas	5-10	Si > 1,5 cm
Muy baja sospecha	Nódulo esponjiforme parcialmente quístico	< 3	Si > 2 cm o seguimiento
Benigno	Quiste	< 1	No

**Tabla 3:** Riesgo estimado de malignidad de los nódulos tiroideos según el patrón ecográfico.

folicular, sospecha de neoplasia folicular o de malignidad correspondiente a las categorías Bethesda III, IV y V, en ausencia de adenopatías o metástasis a distancia, no se recomienda realizar las pruebas moleculares. Tampoco el tratamiento con  $LT_4$ . Si bien el embarazo es un factor de riesgo para una modesta progresión de la patología nodular, no hay evidencia de que el tratamiento médico disminuya el tamaño de los nódulos.

**Gammagrafía con  $^{131}I$ :** no debe realizarse en el embarazo. El yodo atraviesa la placenta y la tiroides fetal tiene la propiedad de concentrarlo a partir de la semana 12-13 de gestación, lo cual produciría hipotiroidismo fetal y neonatal<sup>20</sup>. En caso de administrar yodo radioactivo de manera accidental a una embarazada de más de 12 semanas de gestación, la Agencia de Energía Atómica Internacional recomienda administrar 60-130 mg de yoduro potásico estable dentro de las 12 horas, de manera que compita con el  $^{131}I$  y disminuya la captación de la tiroides fetal por la sustancia radioactiva. También se recomienda una hidratación intensa para estimular la diuresis materna y disminuir la exposición fetal al radioyodo.

En el caso de los hombres que hayan recibido yodo terapéutico, se recomienda esperar 120 días para buscar el embarazo (tiempo de espermatogénesis).

En las mujeres que hayan recibido  $^{131}I$ , se recomienda diferir el embarazo 6 meses para asegurarse una función tiroidea estable.

El tratamiento de elección ante un cáncer de tiroides es la cirugía y a pesar de que en manos expertas puede realizarse en el segundo trimestre de manera segura, se recomienda esperar al posparto en el caso de carcinomas diferenciados no agresivos<sup>21</sup>. En el caso de una sospecha clínica de un carcinoma de comportamiento agresivo, está indicada la cirugía en el segundo trimestre para reducir las complicaciones materno-fetales, como aborto, defectos de la organogénesis fetal o parto prematuro.

Como conclusión, se postergará la cirugía para el posparto en el caso de un cáncer diagnosticado en la segunda mitad del embarazo o de un carcinoma diferenciado diagnosticado tempranamente y sin cambios en el control por ecografía. Se procederá a la cirugía en el segundo trimestre en el caso de crecimiento en las semanas 24 a 26, ante una citología positiva en presencia de ganglios linfáticos positivos o de carcinomas agresivos como los de estirpe anaplásica o medular.

En una paciente con cáncer de tiroides que no se opere, se puede indicar  $LT_4$  con el objetivo de lograr un valor de TSH de 0,3-2 mU/L. Si presentaba cáncer antes del embarazo y persiste con enfermedad estructural, el objetivo es un valor de TSH < 0,1 mU/L.

Los fármacos inhibidores de la tirosina-cinasa, como sorafenib, lenvatinib y cabozantinib, utilizados en carcinomas diferenciados metastásicos y carcinoma medular, han demostrado teratogenicidad y toxicidad embrionaria en dosis bajas en animales<sup>21</sup>, por lo que no se utilizan durante el embarazo.

No es necesario el monitoreo durante el embarazo en las pacientes con cáncer de tiroides diagnosticado previamente que presenten tiroglobulina negativa (en ausencia de anticuerpos), sin enfermedad estructural por ecografía. Solo debe reservarse para las pacientes con enfermedad recurrente o residual.

### Consideraciones fetales y neonatales

La placenta presenta sulfotransferasas, sulfatasas, proteínas ligadoras y desyodasas 2 y 3. La desyodación de  $T_4$  por la desyodasa 3, que es 200 veces más potente que la desyodasa 2 placentaria, protege del exceso de  $T_4$  materna y aporta yodo a la tiroides fetal, aparte del transporte directo de yodo materno transplacentario. Los anticuerpos (inmunoglobulina G) también atraviesan la placenta y proveen de inmunidad humoral al feto hasta que este la pueda producir por sí solo.

Las madres con títulos altos de Trabs estimulantes pueden presentar un hipertiroidismo fetal y neonatal. Esto corresponde al 1-2% de las madres con enfermedad de Graves o 1/50.000 recién nacidos, una incidencia cuatro veces superior a la del hipotiroidismo neonatal transitorio que puede ocurrir en el caso de Trabs maternos bloqueantes o inhibidores<sup>22</sup>. Si bien la vida media de las inmunoglobulinas es de 1 a 2 semanas, la duración de los cuadros neonatales tiroideos secundarios al pasaje de anticuerpos maternos suele ser de 3 meses o más.

Ocasionalmente el hipertiroidismo neonatal puede ocurrir en hijos de madres hipotiroideas cuya tiroides ha sido destruida con yodo o extirpada quirúrgicamente de manera que la madre sea hipotiroidea y los Trabs estimulantes solo afecten la tiroides fetal.

El neonatólogo debe saber que la mayoría de los niños nacidos de madre con patología tiroidea conocida y controlada durante el embarazo son sanos. De todos modos, a todo recién nacido se le realiza un tamizaje (*screening*) universal tiroideo al nacer, que consiste en determinar TSH en una gota de sangre al segundo o tercer día de vida para evitar confusiones con el pico de TSH fisiológico que ocurre inmediatamente luego del parto. En algunos países se utiliza la medición de T<sub>4</sub> como primer paso. Para la correcta interpretación, en la historia clínica del bebé es de primordial importancia conocer el antecedente de enfermedad tiroidea materna, el uso de antitiroideos durante el embarazo y el título de Trabs maternos, ya que ambos pueden transferirse al feto y afectar su salud.

Ante un neonato hipotiroideo se debe administrar, en las primeras dos semanas de vida, LT<sub>4</sub> con una dosis de inicio que, según la gravedad, será de 10-15 mg/kg/día<sup>23,24</sup>. Como el desarrollo cerebral es dependiente de la hormona tiroidea, es muy importante el seguimiento estricto por el especialista durante los primeros 3 años de vida. También se debe evaluar la presencia de bocio y compromiso traqueal.

En el caso de que el hipotiroidismo se deba al pasaje de antitiroideos maternos, el metabolismo neonatal en general elimina estos fármacos al cabo de 3 a 5 días. Incluso, el hipertiroidismo neonatal se presenta al final de la primera semana por la depuración de estos fármacos y la aparición del efecto de los Trabs estimulantes maternos, cuya depuración es más lenta. La gravedad y la duración del hipertiroidismo dependerán de la concentración y la potencia de estos anticuerpos; en general, dura entre 1 y 3 meses y el neona-

to debe recibir, de manera transitoria, danantizol (0,5-1 mg/día) y propranolol (2 mg/kg).

## Tiroides y lactancia

Toda mujer durante la lactancia debe ingerir aproximadamente 250 mg de yodo en su dieta diaria. Por lo tanto, se recomienda indicar suplementos que contengan 150 mg de yoduro potásico, ya que otras presentaciones de yodo no tienen la misma biodisponibilidad. En las zonas donde la deficiencia de yodo es importante y los suplementos dietarios no están disponibles, se debe indicar a las mujeres que amamantan una única dosis por vía oral de 400 mg de aceite yodado. Al igual que en el embarazo, durante la lactancia la ingesta de yodo no debe exceder los 500-1.100 mg/día porque puede producir hipotiroidismo en el bebé.

Como el hipotiroidismo materno puede impactar negativamente en la lactancia, las mujeres que tengan una lactancia pobre sin otras causas identificadas deben ser evaluadas con la determinación de TSH y tratadas en caso de que lo requieran.

El uso de gammagrafía o captación tiroidea con <sup>131</sup>I está contraindicado durante la lactancia, ya que este se concentra en la leche materna y su vida media es larga (aproximadamente 8 días). Si es imprescindible, se puede utilizar <sup>123</sup>I, cuya vida media es más corta (13 horas), y descartar la leche durante 4 días antes de reiniciar la lactancia<sup>25</sup>. De manera similar, la gammagrafía con <sup>99</sup>Tc requiere el descarte de la leche materna por un día.

La decisión de tratar a una mujer con hipertiroidismo que amamanta se basa en el mismo criterio que para cualquier mujer. Cuando se prescriben antitiroideos, se debe indicar una dosis máxima de 20 mg/día de MMI o 450 mg/día de PTU, lo suficientemente efectiva y que no se concentre en demasía en la leche. Los niños de estas madres hipertiroides medicadas con antitiroideos durante la lactancia deben ser seguidos en su crecimiento y desarrollo en los controles pediátricos rutinarios. La evaluación bioquímica tiroidea sistemática no es necesaria.

## Tiroiditis posparto

Se presenta con una incidencia aproximada del 5% de todos los embarazos. Es más frecuente en las embarazadas con títulos altos de anticuerpos antitiroideos en el primer trimestre y cuando hay otras enfermedades autoinmunitarias. Es una disfunción autoinmune inflamatoria (excluida la enfermedad de Graves-Basedow) que se presenta en el primer año posparto en mujeres previamente eutiroideas.

En su forma clásica tiene una fase tirotóxica transitoria que se produce en el segundo a sexto mes después del parto, seguida de una fase hipotiroidea con el retorno a un estado eutiroideo al final del primer año del parto.

En cuanto a la sintomatología, un 25% de las pacientes presentan la forma clásica; un 25%, síntomas de tirotoxicosis, y la mitad, un hipotiroidismo aislado. En general, la fase tirotóxica pasa inadvertida, ya que la elevación de las hormonas tiroideas es leve a expensas de la  $T_4$ .

El 10-20% de las pacientes permanecen hipotiroideas y 50% persisten hipotiroideas al final del año posparto<sup>26</sup>.

El diagnóstico diferencial más difícil se plantea con el hipertiroidismo por enfermedad de Graves. Es más probable una tiroiditis posparto cuando la tirotoxicosis se desarrolla entre el segundo y el sexto mes después del parto y cuando el cociente  $T_4/T_3$  es alto. En cambio, la enfermedad de Graves es más probable cuando se presenta después de 6,5 meses del parto, presenta Trabs positivos, bocio u oftalmopatía.

En toda paciente con depresión, incluida la depresión posparto, se debe descartar una disfunción tiroidea.

El tratamiento de la fase tirotóxica en las pacientes sintomáticas es con dosis bajas de betabloqueantes (propranolol o metoprolol) por pocas semanas. No se recomienda anti-tiroideos al ser una tiroiditis destructiva. Luego de la resolución de esta fase, se recomienda monitorear TSH a las 4 a 8 semanas.

El tratamiento de la fase hipotiroidea en las pacientes sintomáticas o que buscan un embarazo se realiza con  $LT_4$  y debe suspenderse a los 12 meses para evaluar si el hipotiroidismo es transitorio o permanente, salvo que la paciente busque un embarazo, y luego anualmente. De no iniciarse tratamiento, se debe controlar con TSH cada 4 a 8 semanas hasta que se alcance el eutiroidismo.

Con posterioridad a una tiroiditis posparto, 10-50% de las pacientes terminan padeciendo un hipotiroidismo permanente. Los factores de riesgo son: multiparidad, mayor edad, hipoecogenicidad tiroidea por ecografía, pacientes que presentan una fase hipotiroidea más severa y mayor título de anticuerpos.

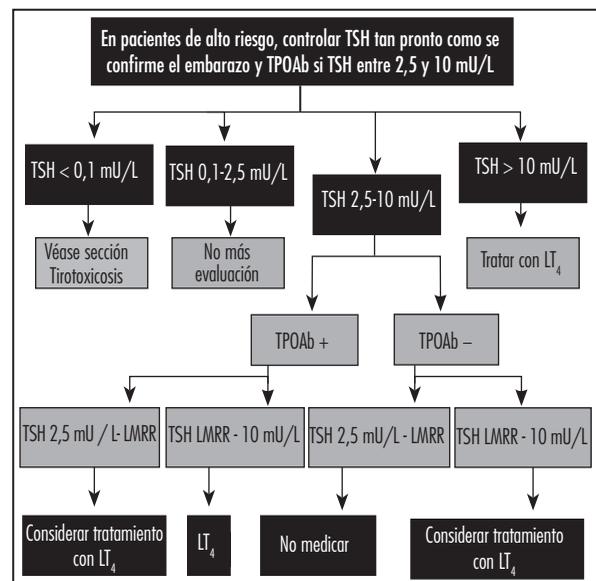
No hay ningún tratamiento para evitar este proceso. El tratamiento con  $LT_4$  o yodo durante el embarazo en las pacientes con anticuerpos positivos no demostró ser eficaz para prevenirlo. Con respecto al selenio, un solo estudio no es suficiente para recomendar su uso y se ha demostrado que podría incrementar el riesgo de diabetes <sup>27</sup>.

## Tamizaje tiroideo antes y durante el embarazo

El tamizaje universal todavía es materia de controversia. El hipotiroidismo clínico es poco frecuente (2-3%) y habitualmente se diagnostica ante la clínica evidente. El objetivo del tamizaje sería identificar a las embarazadas con hipotiroidismo subclínico para evitar las complicaciones obstétricas y fetales ya descritas. A pesar de que los estudios retrospectivos han demostrado los beneficios del tratamiento con  $LT_4$ , estos hallazgos no han podido ser replicados en análisis prospectivos a doble ciego, lo que ha impedido la recomendación del tamizaje universal hasta el momento.

Las recomendaciones actuales son (Figura 1):

- Interrogar a toda embarazada en la visita prenatal en cuanto a antecedentes tiroideos y tratamientos previos con  $LT_4$  o anti-tiroideos.
- Determinar TSH plasmática en toda embarazada con los siguientes factores de riesgo:
  - Historia de hipotiroidismo o hipertiroidismo o signos/sintomatología de disfunción tiroidea.
  - Presencia de autoinmunidad tiroidea o bocio.
  - Historia de radiación en la cabeza o el cuello o de cirugía tiroidea.
  - Edad > 30 años.
  - Diabetes 1 u otra enfermedad autoinmune concomitante.
  - Historia de aborto, parto prematuro o infertilidad.
  - Historia de dos o más embarazos múltiples.
  - Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes o tiroideas.



**Figura 1:** Evaluación de la función tiroidea en las embarazadas. LMRR: límite máximo del rango de referencia.

- Obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>).
- Uso de amiodarona, litio o administración reciente de agentes de contraste yodados.
- Residir en un área con deficiencia importante o moderada de yodo.

## CONCLUSIONES

El obstetra tiene un rol protagónico en identificar a las embarazadas que requieran una evaluación o tamizaje tiroideo y así prevenir las complicaciones obstétricas y fetales del hipotiroidismo y del hipertiroidismo. A su vez, asegurar un adecuado aporte de yodo durante el embarazo y la lactancia y estar alerta ante una tiroiditis posparto.

Es importante tener conocimientos básicos acerca del tratamiento de una embarazada hipertiroidea, diferenciar entre un hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow y una tirotoxicosis gestacional transitoria, los tipos de terapéutica, los objetivos del tratamiento y el impacto fetal y neonatal.

En este artículo se ha intentado resumir los aspectos más fundamentales y prácticos de esta guía tan abarcativa y extensa elaborada por expertos. Sin duda, esto acerca y enriquece el diálogo multidisciplinario entre obstetras, endocrinólogos y neonatólogos, crucial para el abordaje de esta patología tan compleja en la que se debe controlar a la paciente, el embarazo y el posible impacto fetoneonatal.

## REFERENCIAS

1. Rodien P, Bremont C, Sanson ML, Parma J, Van Sande J, Costagliola S, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 1998;339:1823-26.
2. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Foetal programming by maternal thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:751-8.
3. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2354-9.
4. Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009;13:2041.
5. Anderson SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1606-14.
6. Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P, SAFE-Med Study Group. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E337-E341.
7. Foulds N, Walpole I, Elmslie F, Mansour S. Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype. *Am J Med Genet* 2005;132A(2):130-5.
8. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2396-2403.
9. Plummer HS. Results of administering iodine to patients having exophthalmic goiter. *JAMA* 1923;80:155-6.
10. Andersen SL, Laurberg P. Antithyroid drugs and congenital heart defects: ventricular septal defect is part of the methimazole/carbimazole embryopathy. *Eur J Endocrinol* 2014;171(5):C1-C3.
11. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4373-81.
12. Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med* 1981;305:1323-6.
13. Sherif IH, Oyan WT, Bosairi S, Carrascal SM. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70:461-3.
14. León G, Murcia M, Rebagliato M, Álvarez-Pedrerol M, Castilla AM, Basterrechea M, Iniguez C, Fernández-Somoano A, Blarduni E, Foradada CM, Tardon A, Vioque J. Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015;29:113-22.
15. McNab T, Ginsberg J. Use of anti-thyroid drugs in euthyroid pregnant women with previous Graves' disease. *Clin Invest Med* 2005;28:127-31.
16. Momotani N, Hisaoka T, Noh J, Ishikawa N, Ito K. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:738-44.
17. Kahaly GJ. Bioassays for TSH receptor antibodies: quo vadis? *Eur Thyroid J* 2015;4:3-5.
18. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid* 1993;3:7-9.
19. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1010-14.
20. Gorman CA. Radioiodine and pregnancy. *Thyroid* 1999;7:21-6.
21. FDA. Drug Approvals and Databases. Disponible en: [www.fda.gov/Drugs/InformationonDrugs/default.htm](http://www.fda.gov/Drugs/InformationonDrugs/default.htm) [Consultado febrero 2017].
22. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1147-51.
23. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundarajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290-2303.
24. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):363-84.
25. Howe DB, Beardsley M, Bakhsh S. 2008 Appendix U. Model procedure for release of patients or human research subjects administered radioactive materials. In Consolidated Guidance About Materials Licenses. Program-Specific Guidance About Medical Use Licenses. Final Report. U. S. Nuclear Regulatory Commission Office of Nuclear Material Safety and Safeguards. NUREG-1556, vol. 9, rev. 2. Disponible en: <http://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/nuregs/staff/sr1556/v9/r2/>.
26. Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:652-7.
27. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:217-23.

# Anticoncepción y concepción después de la cirugía bariátrica

## Contraception and conception after bariatric surgery

Marie N. Menke, Wendy C. King, Gretchen E. White, Gabriella G. Gosman, Anita P. Courcoulas, Gregory F. Dakin, David R. Flum, Molly J. Orcutt, Alfons Pomp, Walter J. Pories, Jonathan Q. Purnell, Kristine J. Steffen, Bruce M. Wolfe y Susan Z. Yanovski

Obstetrics & Gynecology 2017;130:979-987.

### Resumen

**Objetivo:** examinar las prácticas anticonceptivas y las tasas de concepción después de una cirugía bariátrica.

**Métodos:** el *Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2* es un estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico, en adultos sometidos a cirugía bariátrica por primera vez como parte de la atención clínica de rutina en 10 hospitales de los Estados Unidos. El reclutamiento se realizó entre 2005 y 2009. Los participantes completaron evaluaciones preoperatorias y posquirúrgicas anuales durante 7 años, hasta enero de 2015. Este informe se limitó a mujeres de 18 a 44 años sin antecedentes de menopausia, histerectomía o terapia con estrógeno y progesterona. Los resultados primarios fueron las prácticas anticonceptivas autoinformadas, la tasa general de concepción y la concepción posquirúrgica temprana (menos de 18 meses). La práctica anticonceptiva (sin relaciones sexuales, relaciones sexuales protegidas, relaciones sexuales sin protección o intentos de concebir) se clasificó en función del año anterior. Las tasas de concepción se determinaron a partir de los embarazos autoinformados.

**Resultados:** de 740 mujeres elegidas, 710 (95,9%) completaron las evaluaciones de seguimiento. La mediana de edad preoperatoria (rango intercuartílico) fue de 34 (30 a 39) años. En el primer año posquirúrgico, 12,7% (IC 95%: 9,4 a 16) de las mujeres no tuvieron relaciones sexuales; 40,5% (IC 95%: 35,6 a 45,4) tuvieron relaciones sexuales protegidas; 41,5% (IC 95%: 36,4 a 46,6) tuvieron relaciones sexuales sin protección mientras no intentaban concebir, y 4,3% (IC 95%: 2,4 a 6,3) intentaron concebir. La prevalencia de los primeros tres grupos no difirió significativamente durante los 7 años de seguimiento ( $p$  para todos = 0,05); sin embargo, más mujeres intentaron concebir en el segundo

año (13,1%; IC 95%: 9,3 a 17;  $p = 0,001$ ). La tasa de concepción fue de 53,8 (IC 95%: 40 a 71,1) por 1000 mujeres/año en el seguimiento (mediana [rango intercuartílico] 6,5 [5,9-7] años); 42,3 (IC 95%: 30,2 a 57,6) por 1000 mujeres/año en los 18 meses posteriores a la cirugía. La edad (riesgo relativo ajustado 0,41; IC 95%: 0,19 a 0,89 por 10 años;  $p = 5,03$ ), estar casado o vivir como casado (riesgo relativo ajustado 4,76; IC 95%: 2,02 a 11,21;  $p = 0,001$ ) y calificar el embarazo futuro como importante preoperatoriamente (riesgo relativo ajustado 8,50; IC 95%: 2,92 a 24,75;  $p = 0,001$ ) se asociaron con la concepción temprana.

**Conclusiones:** el uso de anticonceptivos posquirúrgicos y las tasas de concepción no reflejan las recomendaciones para un retraso de 18 meses en la concepción después de la cirugía bariátrica.

Registro de ensayo clínico: ClinicalTrials.gov, NCT00465829 (*Obstet Gynecol* 2017;0:1-9) doi: 10.1097 / AOG.0000000000002323

### Comentario

Dr. Adolfo Luis Martire

El *Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2* es un estudio multicéntrico, prospectivo, de cohorte, que analizó la conducta anticonceptiva de pacientes sometidas a cirugía bariátrica y en el cual la mayoría de las participantes (72%) habían sido sometidas a una cirugía de *bypass* gástrico en "Y" de Roux seguida de bandedo gástrico laparoscópico ajustable (23%).

Llama la atención la poca importancia que le dieron las pacientes (y sus médicos) a la contracepción posquirúrgica, principalmente durante los primeros 18 meses posteriores al procedimiento.

Durante el primer año posprocedimiento, el embarazo debe evitarse en protección de

la salud fetal, ya que los embarazos ocurridos durante los primeros 24 meses presentan mayor riesgo de peso peso al nacer, parto prematuro e internación en unidades de cuidados intensivos neonatales.

Un 41% no empleaba ningún método anticonceptivo (MAC). También llama la atención que entre las mujeres participantes que usaron un MAC durante este período, 23% emplearon anticonceptivos orales combinados, que es de categoría 3 según los Criterios de Elegibilidad de la OMS (2005) (Categoría 3: condición en la cual los riesgos teóricos o probados son superiores a las ventajas del empleo del método).

Los criterios de elegibilidad de la OMS determinan las siguientes situaciones en relación con la obesidad y la edad de la menarca menor de 18 años.

MAC	AOC- Parche- Anillo	AIM	P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG/ETG Implantes	DIU-Cu	SIU- LNG
<b>Obesidad</b>								
IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	2	2	2	1	1	1	1	1
Menarca < 18 años e IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	2	2		1	DMPA: 2 NET-EN: 1	1	1	1

MAC	AOC- Parche- Anillo	AIM	P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG/ETG Implantes	DIU-Cu	SIU- LNG
<b>Obesidad</b>								
IMC ≥ 30-34 kg/m <sup>2</sup>	2	1	1	1	1	1	1	1
IMC ≥ 30-34 kg/m <sup>2</sup>	3	1	1	1	1	1	1	1

**Tabla 1:** Métodos reversibles.

MAC: método anticonceptivo; AOC: anticonceptivos orales combinados; AIM: anticonceptivo inyectable mensual; P/R: anillo de progesterona; POP: anticonceptivo de progestágeno solo o minipíldora; DMPA: acetato de medroxiprogesterona de depósito; NET-EN: enantato de noretisterona.; LNG/ETG: Levonorgestrel/etonorgestrel; DIU-Cu: Dispositivo intrauterino con cobre; SIU-LNG: Sistema intrauterino-Levonorgestrel.

De modo que la obesidad *per se* no contraindica ningún método anticonceptivo (*Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015*).

Solo el *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* coloca con 3 los MAC hormonales combinados (orales, parches y anillos) en los casos de IMC ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> (<http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf>).

En cuanto al tipo de cirugía para la obesidad realizada, merecen consultarse los Criterios de elegibilidad médica para el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

MAC	AOC	Anillo	Parche	POP	Implantes	DMPA	DIU Cu	SIU LNG
<b>Cirugía Bariátrica</b>								
Restrictiva	1	1	1	1	1	1	1	1
Disabsortiva	3	1	1	3	1	1	1	1

**Tabla 2:** Criterios de elegibilidad médica para el uso de anticonceptivos hormonales combinados post cirugía bariátrica

Por lo tanto, las cirugías que utilizan técnicas disabsortivas impiden el empleo de métodos orales (tanto combinados como de progestágenos solos).

Por lo mencionado, resaltamos la necesidad de un adecuado asesoramiento anticonceptivo iniciándolo en el posoperatorio y personalizado para cada caso en particular, considerando el IMC y el tipo de cirugía al que va a ser sometida la paciente, siempre teniendo presentes los criterios de elegibilidad de la OMS.

## **Klotho- $\beta$ sostiene la biología de GnRH posnatal y da un giro en el proceso puberal**

### ***$\beta$ -klotho sustains postnatal GnRH biology and spins thread of puberty***

Misrahi M

EMBO Molecular Medicine 2017;9:1334-1337.

#### **Resumen**

El hipogonadismo hipogonadotrópico es un síndrome que se puede encontrar aislado (IHH) o asociado con anosmia, como en el síndrome de Kallmann (SK). Comprende la ausencia o el defecto de la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la pubertad retrasada. Las causas genéticas han sido identificadas con una alta heterogeneidad genética. El receptor del factor de crecimiento fibroblástico 1 (FGFR1), un receptor de tirosina-cinasa, es uno de los primeros genes cuyas mutaciones fueron identificadas como causantes del SK. FGFR1 es responsable de la formación del complejo neuronal GnRH. El estudio de los pacientes no solo ha permitido la identificación de nuevas etiologías para este síndrome; también ayudó a desentrañar las vías de señalización involucradas en

el desarrollo de neuronas GnRH y en el control y la función de GnRH.

La vía de señalización FGF21/FGFR1/Klotho  $\beta$  (KL $\beta$ ) media la respuesta a la inanición y al estrés metabólico. La prevención de la reproducción durante la privación nutricional es un proceso adaptativo esencial para la supervivencia de las especies.

En el trabajo de Xu et al. (*Embo Molecular Medicine* 9, 1379, 2017), utilizando un enfoque de gen candidato, se brinda una descripción del papel esencial desempeñado por esta vía de señalización en la biología de GnRH y en la patogenia de IHH y KS. De esta forma se establece un enlace novedoso entre el metabolismo y la reproducción en los seres humanos.