

# Ginecología

Nº 14

Ali Cetin  
Sivas, Turquía  
*Pág. 1*



Clasificación y fisiopatología de la hipertensión en el embarazo

Juan Gilabet-Estellés  
Valencia, España  
*Pág. 6*



MicroARN en la endometriosis y su relación con factores angiogénicos y fibrinolíticos

Manel Ciria Recasens  
Barcelona, España  
*Pág. 8*



Eficacia osteogénica del complejo de oseaína-hidroxiapatita en mujeres con osteoporosis

Chen Z, Shi Y, Legro R y col.  
Jinan, China  
*Pág. 10*



Infertilidad en el síndrome de ovarios poliquísticos

# Clasificación y fisiopatología de la hipertensión en el embarazo

## Hypertension in pregnancy: classification and pathophysiology

Ali Cetin

Professor and Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Cumhuriyet University School of Medicine, Sivas, Turquía

### Abstract

There are four major hypertensive disorders complicating approximately 10% of all pregnancies. Preeclampsia classified as mild or severe refers to the new onset of hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation in a previously normotensive woman. Eclampsia, a variant of severe preeclampsia, refers to the development of grand mal seizures that should not be attributable to another cause. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) is also a severe form of preeclampsia. Chronic hypertension is defined as systolic pressure = 140 mm Hg, diastolic pressure = 90 mm Hg, or both, that antedates pregnancy, is present before the 20 weeks of pregnancy, or persists longer than 12 weeks postpartum. Superimposed preeclampsia is diagnosed when a woman with preexisting hypertension develops new onset proteinuria after 20 weeks of gestation. Gestational hypertension refers to hypertension (usually mild) without proteinuria (or other signs of preeclampsia) developing in the latter part of pregnancy. It should resolve by 12 weeks postpartum. Preeclampsia is a syndrome characterized by maternal endothelial cell dysfunction. Oxidative stress, inflammation, circulatory maladaptation, as well as humoral, mineral, or metabolic abnormalities all appear to play a role in the pathogenesis of preeclampsia. Newer studies suggest that placental release of circulating factors that interfere with the action of vascular endothelial growth factor and placental growth factor plays a central role in its presentation. In this review, classification and pathophysiology of preeclampsia with its severe forms, eclampsia and HELLP syndrome, are discussed.

**Key words:** preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome, hypertension

### Resumen

Existen cuatro trastornos hipertensivos principales que complican aproximadamente el 10% de todos los embarazos. La preeclampsia, que se clasifica en leve o grave, se manifiesta como hipertensión y proteinuria de reciente comienzo, después de la semana 20 de gestación, en una mujer previamente normotensa. La eclampsia, una variante de la preeclampsia grave, se manifiesta por la presentación de convulsiones generalizadas que no se atribuyen a otra causa. El síndrome HELLP (hemólisis, incremento de las enzimas hepáticas y disminución del recuento de las plaquetas), también es una forma grave de preeclampsia. La hipertensión crónica se define por el registro de valores de presión sistólica > 140 mm Hg, de presión diastólica > 90 mm Hg, o de ambas, que precede al embarazo, o está presente antes de la semana 20 de la gestación o persiste más allá de la semana 12 posparto. La preeclampsia superpuesta se diagnostica cuando en una mujer con hipertensión preexistente surge proteinuria de reciente comienzo después de la semana 20 del embarazo. La hipertensión gestacional es la hipertensión (usualmente leve) sin proteinuria (u otros signos de preeclampsia) que aparece en el último tramo del embarazo. Debe normalizarse antes de la semana 12 posparto. La preeclampsia es un síndrome caracterizado por la disfunción endotelial materna. Tanto el estrés oxidativo, como la inflamación y la falta de adaptación circulatoria, junto con diversas anomalías humorales, minerales o metabólicas, tienen una función en la patogénesis de la preeclampsia. Las últimas investigaciones sugieren que la placenta libera factores circulantes cuyo papel es interferir la acción del factor de crecimiento endotelial vascular y del factor de crecimiento placentario, que tendrían una misión central en la presentación de la enfermedad. En esta revisión, se analiza la clasificación y la fisiopatología de la preeclampsia junto con sus formas graves, la eclampsia y el síndrome HELLP.

**Palabras claves:** preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP, hipertensión

### Introducción

La hipertensión arterial en el embarazo y en el período posparto se define por la presencia de registros de presión arterial sistólica de, al menos, 140 mm Hg o de presión arterial diastólica de, al menos, 90 mm Hg. Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) son un espectro de entidades que complican alrededor del 10% de todas las gestaciones.<sup>41</sup> Aproximadamente el 30% de los THE están relacionados con la hipertensión

crónica y el 70% de estos están vinculados con la gestación. La hipertensión de comienzo reciente en el embarazo incluye la preeclampsia y la hipertensión gestacional. Los THE, y particularmente la preeclampsia, persisten como las principales causas de mortalidad materna y perinatal,<sup>6,54</sup> ocasionan el 15% de las muertes maternas y el 4% de los fallecimientos perinatales.<sup>11,17,22,26,41</sup>

### Clasificación

El actual sistema de clasificación del *National High Blood Pressure Education Working Group* (2000), define la existencia de cuatro subtipos principales de THE.<sup>41</sup>

### Hipertensión gestacional

El diagnóstico de hipertensión gestacional se confirma en ausencia de preeclampsia y cuando la presión arterial retorna a los valores normales antes de las 12 semanas posparto. Por

lo tanto, es un diagnóstico provisional: en el 40% de las mujeres puede aparecer preeclampsia, mientras que, en otras, la hipertensión crónica está enmascarada por el descenso fisiológico de la presión arterial que tiene lugar en la primera mitad del embarazo normal.<sup>48</sup>

### Preeclampsia

La incidencia de la preeclampsia es aproximadamente del 5% al 8% de todos los embarazos, dependiendo de la población estudiada.<sup>18</sup> Se clasifica como leve (75%) o grave (25%) de acuerdo con los hallazgos clínicos.<sup>2</sup> Ambas pueden evolucionar a insuficiencia multiorgánica e incluso a la muerte.<sup>13</sup> La eclampsia y el síndrome HELLP (acrónimo de *hemolysis, elevated liver function and low platelet level*) son complicaciones importantes y cuando están presentes, la preeclampsia se considera grave.

Enviar correspondencia a: Ali Cetin, Cumhuriyet University School of Medicine., 58140, Sivas, Turquía  
dralicetin@yahoo.com

Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Eclampsia

La eclampsia se define por la presencia de actividad convulsiva no relacionada con epilepsia u otras alteraciones cerebrales, con coma o sin él, en una paciente obstétrica.<sup>19,23</sup> Aproximadamente, el 2% de las embarazadas con preeclampsia presentan eclampsia.<sup>48</sup> Aunque es una forma grave de preeclampsia, en la práctica clínica la eclampsia puede surgir en casi un tercio de las pacientes, sin manifestaciones previas de preeclampsia. En los países desarrollados, la eclampsia complica cerca de 1 de cada 2000 embarazos; el comienzo de la eclampsia puede ser anteparto o intraparto (60%), o posparto (40%).<sup>24,28,39</sup> Mientras que la mayoría de los casos se presentan en el tercer trimestre de la gestación o dentro de las primeras 48 horas posparto, en raras oportunidades se han informado casos previos a las 20 semanas de embarazo o luego de las 48 horas posparto (posparto tardío) y hasta el día 23 del puerperio.<sup>7,10,16,25,38,47,49-51</sup>

Hipócrates fue el primero en describir la eclampsia y observó el comienzo súbito e inesperado de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, que tienen lugar cuando la preeclampsia evoluciona hacia la eclampsia. Por muchos siglos fue una creencia arraigada que la preeclampsia era una entidad convulsiva propia del embarazo. Varios hallazgos recientes han modificado esta opinión. Al final del último siglo, la posibilidad de realizar mediciones de la presión arterial demostró la asociación de la preeclampsia con la hipertensión, ya que se encontraron valores elevados de la presión arterial que preceden a la manifestación de las convulsiones eclámpicas. Estos hallazgos llevaron a algunos investigadores a considerar este síndrome como un trastorno hipertensivo, antes que una enfermedad convulsiva.<sup>2,7,35</sup>

### Síndrome HELLP

Originalmente descrito por Weinstein<sup>57</sup> en 1982, el síndrome HELLP se caracteriza por la presencia de hemólisis, incremento de las enzimas hepáticas y disminución del recuento plaquetario; es una variante de presentación de la preeclampsia grave. Aproximadamente, dos tercios de los casos del síndrome HELLP se diagnostican antes del parto y el tercio restante de las pacientes se reconocen en el período posparto. La mayoría de las pacientes

identificadas con síndrome HELLP antes del parto son diagnosticadas entre las semanas 27 y 37 de gestación. Entonces, el síndrome HELLP identificado en el parto es una complicación de la gestación que usualmente presenta prematuridad fetal al comienzo del proceso de la enfermedad.<sup>8,27</sup>

La incidencia del síndrome HELLP en las mujeres con preeclampsia grave y eclampsia oscila entre el 2% y el 30%, dependiendo de la población estudiada y de los criterios utilizados para establecer el diagnóstico. El síndrome HELLP afecta comúnmente a las embarazadas de más edad; esta es otra diferencia respecto de la asociación general entre la preeclampsia y las mujeres nulíparas jóvenes. Esta enfermedad se presenta primariamente en multíparas de origen caucásico mayores de 25 años y es la causa más común de enfermedad hepática grave en la embarazada.<sup>8,29</sup> El síndrome HELLP es una forma atípica de preeclampsia grave o de eclampsia, que plantea un dilema de diagnóstico y de tratamiento para los clínicos. Grados variables de disfunción hepática, de anemia hemolítica microangiopática y de trombocitopenia caracterizan esta insidiosa enfermedad.<sup>27</sup> Así como la preeclampsia grave, el síndrome HELLP se asocia con un riesgo aumentado de resultados adversos, que incluyen ruptura placentaria, insuficiencia renal, hematoma subcapsular hepático, preeclampsia recurrente, parto prematuro e incluso muerte fetal o materna.<sup>2,8</sup>

### Hipertensión crónica

La hipertensión arterial crónica puede ser esencial (90%) o secundaria a alteraciones identificables subyacentes, como la enfermedad parenquimatosa o vascular renal, los trastornos endocrinos o la coartación de la aorta. Alrededor del 30% de las mujeres con hipertensión crónica pueden presentar preeclampsia durante el embarazo. Las mujeres con hipertensión crónica tienen, también, riesgo aumentado de parto prematuro, ruptura placentaria, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal aguda.<sup>48</sup>

### Preeclampsia superpuesta

La preeclampsia superpuesta se diagnostica cuando una mujer con hipertensión arterial crónica comienza con proteinuria después de la semana 20 de gestación. El resultado materno

y perinatal empeora con el surgimiento *de novo* de la preeclampsia.

### Fisiopatología

La preeclampsia es un trastorno multisistémico, único del embarazo humano. Los investigadores han propuesto factores genéticos, inmunológicos, endocrinos, nutricionales e inflamatorios como causa de la preeclampsia. Luego de profundos estudios sobre el tema no se han identificado las causas definitivas del trastorno.<sup>12,31,32,46,48,56</sup> La preeclampsia origina la alteración funcional de varios sistemas orgánicos, como el sistema nervioso central y los sistemas hemático, hepático, renal y cardiovascular. La gravedad depende de factores obstétricos y médicos.

### Placentación anormal

*Vellosidades placentarias.* Los trofoblastos son células únicas derivadas de la capa celular externa del blastocisto, que media la implantación y la placentación. Dependiendo de su función posterior en la formación placentaria, los citotrofoblastos indiferenciados pueden transformarse en trofoblastos vellosos y extravelosos para formar las vellosidades placentarias flotantes y de anclaje. Las vellosidades flotantes, que representan la vasta mayoría del corion veloso, están bañadas por la sangre materna y realizan primariamente el intercambio de gases y nutrientes para el embrión en desarrollo. Durante la placentación temprana, las células del citotrofoblasto en las vellosidades flotantes proliferan y se diferencian por fusión para formar el sincitiotrofoblasto multinucleado. Las vellosidades de anclaje consisten en varias capas de columnas de células del trofoblasto extraveloso insertadas en la decidua, la cual físicamente conecta la placenta con la pared uterina. Además, estas vellosidades nutren al trofoblasto extraveloso.<sup>20,48,59</sup> *Arterias espiraladas.* Son las futuras arterias uteroplacentarias en el embarazo y surgen de las arterias radiales del tercio interno del miometrio. Junto con estas arterias principales aparecen pequeñas arterias basales desde las radiales, que nutren la capa basal del endometrio. La capa media de las arterias espiraladas está más desarrollada dentro del miometrio y se va adelgazando cuando estas cruzan la unión miometrio-decidual y surgen a la superficie del endometrio.<sup>20,59</sup>

*Arterias uteroplacentarias.* Las células del trofoblasto extraveloso que migran desde las vellosidades de anclaje invaden la pared uterina hasta el primer tercio del miometrio y sus arterias espiraladas asociadas. La invasión trofoblástica se lleva a cabo a través de vías intersticiales e intravasculares. Las células del trofoblasto finalmente se originan en los bordes que proliferan de las vellosidades de anclaje, y se asume que los extremos distales de las arterias espiraladas son fácilmente penetradas por el trofoblasto "intersticial" que entonces se convierte en "intravascular" y comienza la migración retrógrada a través de la luz vascular. Los cambios vasculares están restringidos a las arterias espiraladas, mientras que las venas deciduales no están involucradas en este proceso. Mientras las células trofoblásticas intersticiales se fusionan en células gigantes multinucleadas al final de su migración, el trofoblasto intravascular permanece mononuclear y está incluido en un material "fibrinoide" acidófilo y amorfo. Se describe que la invasión trofoblástica intravascular se produce en dos fases; la primera, dentro de los segmentos deciduales de las arterias espiraladas durante el primer trimestre, y la segunda, dentro de los segmentos miometriales del tercio interno del miometrio, hasta el final de la primera mitad de la gestación. Los cambios específicos del embarazo incluyen: 1) el aparente reemplazo del endotelio y de las células del músculo liso de la media por el trofoblasto invasivo, 2) la pérdida de la elasticidad, 3) la dilatación de túbulos amplios y no contráctiles, 4) la pérdida del control vasomotor. Existe el consenso general de que el remodelado de las arterias espiraladas reduce la resistencia del flujo sanguíneo materno e incrementa la perfusión uteroplacentaria con el fin de satisfacer los requerimientos del feto. Aunque la pérdida de la contractilidad y del control vasomotor materno garantiza el aporte sanguíneo de la madre hacia la placenta, esta adaptación se logra sin tener en cuenta la regulación de la distribución sanguínea en el organismo materno.<sup>20,59</sup>

#### *Invasión trofoblástica inadecuada.*

Se acepta que la preeclampsia está asociada con una alteración generalizada de la invasión trofoblástica, esto es que tanto la invasión trofoblástica intersticial como la intravascular están reducidas.<sup>20,59</sup>

La preeclampsia es una enfermedad que evoluciona en dos estadios. El primer estadio involucra la disfunción relativa de la invasión trofoblástica, que implica el deficiente aporte sanguíneo a la placenta y su consiguiente exposición al estrés oxidativo. La invasión trofoblástica inadecuada puede ser el resultado de la disminución de la expresión del antígeno leucocitario humano G (HLA-G), que produce una interacción anormal con las células *natural killer* de la decidua, las cuales se cree que tienen una función principal en este proceso mediante la producción de citoquinas inmunorreguladoras y de factores angiogénicos. El segundo estadio es el síndrome materno, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica generalizada que involucra tanto los leucocitos como el endotelio. Se estima que el estímulo inflamatorio proviene de la placenta. En la preeclampsia, el estrés oxidativo placentario produce un aumento de la liberación de restos del sinciotrofoblasto, tanto necróticos como apoptóticos, en la circulación materna. Existe información de que estos restos del trofoblasto interactúan con los leucocitos maternos y las células endoteliales estimulando la liberación de citoquinas proinflamatorias, las cuales desencadenan la enfermedad materna.<sup>45</sup>

#### *Reacción inflamatoria anormal*

El sistema inmunitario innato incluye un componente celular (monocitos, granulocitos y células dendríticas) y un componente humoral (principalmente, los factores del complemento). Su accionar provee un sistema de respuesta rápida e inespecífica que tiene una función importante en la determinación y el control del tipo de respuesta inmune adaptativa. El sistema inmunitario adaptativo está compuesto por linfocitos T y B, que se activan por medio del reconocimiento antigénico y de la expansión clonal, generando una respuesta inmune antigénica específica. Los linfocitos T *helper* tipo 1 (Th1) CD4+ producen citoquinas del tipo Th1, tales como interleuquina (IL) 2, interferón-gamma (IFN-gamma) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), que mantienen la activación de las células *natural killer* y de los macrófagos y generan linfocitos T citotóxicos, mientras que los linfocitos T *helper* tipo 2 (Th2) CD4+ sintetizan citoquinas del tipo Th2, como IL-4, IL-5, e IL-13, que inducen la activación de los linfocitos B

y la producción de anticuerpos. La mujer con preeclampsia muestra una respuesta inflamatoria exagerada, caracterizada por una producción aberrante de citoquinas en la peligrosa dirección de la inmunidad del tipo Th1. El origen de los niveles incrementados de citoquinas proinflamatorias. Se ignora si la fuente principal de las citoquinas proinflamatorias es la placenta o los leucocitos circulantes activados.<sup>14,55</sup>

Se ha sugerido que el sistema inmunitario adaptativo tiene una función clave en la etiología de la preeclampsia al producir una reacción inflamatoria del tipo Th1.<sup>55</sup>

#### *Disfunción endotelial*

La preeclampsia se acompaña de una respuesta inflamatoria exagerada y de una activación endotelial inapropiada.<sup>40</sup> La disfunción endotelial, como parte de la respuesta inflamatoria materna sistémica, es el rasgo distintivo de la preeclampsia e involucra la circulación central y placentaria. Se desconoce si la disfunción endotelial es primaria o si es una manifestación secundaria de la enfermedad.<sup>49</sup>

La placenta y las membranas fetales pueden tener una función en el surgimiento de la preeclampsia debido a la rápida resolución de la enfermedad luego del parto. La isquemia uteroplacentaria es un mecanismo fisiopatológico final común que se ha asociado con la aparición de la preeclampsia. La hipoxia placentaria, consecuencia de una defectuosa placentación en un período gestacional temprano, amplifica la liberación del estímulo inflamatorio en la circulación materna.<sup>15</sup> Los mediadores bioquímicos que ingresan en la circulación materna causan disfunción endotelial extensa, constricción arteriolar generalizada y vasoespasmo.<sup>12</sup> En la preeclampsia, el vasoespasmo produce la perfusión inadecuada y, virtualmente, la isquemia de todos los sistemas orgánicos.<sup>42</sup> La perfusión tisular también se encuentra disminuida debido a la hemoconcentración vascular y a la acumulación de líquido en el tercer espacio. La activación de la cascada de la coagulación y la formación de microtrombos resultante también causa una mayor reducción del flujo sanguíneo en todos los órganos.

Varias anomalías de los parámetros de laboratorio, compatibles con la función endotelial anormal, se han observado en las

mujeres con preeclampsia, como el descenso de los niveles de prostaciclina (con un aumento de la proporción de tromboxano respecto de la prostaciclina) y el incremento de los niveles de endotelina 1. El aumento de la respuesta presora a la angiotensina II (en contraste con la refractariedad a esta sustancia observada en el embarazo normal) también es una característica de la preeclampsia.<sup>49</sup>

#### *Factores inmunológicos y genéticos*

Los hallazgos epidemiológicos y de los modelos experimentales con animales sugieren que el sistema inmunitario cumple una función en la fisiopatología de la preeclampsia. Por ejemplo, este trastorno es más frecuente en primigestas. Se produce cierta protección adaptativa en los embarazos subsiguientes a la misma paternidad, mientras que el riesgo retorna a sus niveles basales con el primer embarazo de una nueva pareja. Existe mayor incidencia de preeclampsia en los embarazos obtenidos por donación de ovocitos, donde el producto de la concepción es totalmente extraño para la madre. La preeclampsia también es más común en los embarazos con hiperplacentación (p. ej.: embarazos múltiples o embarazo molar). Estas observaciones implican que la placenta es un agente antigénico.<sup>14</sup> Aunque el feto es un semi-injerto para el huésped materno, las células inmunocompetentes de la madre no tienen contacto directo con el feto. Estas células contactan con el trofoblasto, que carece de los antígenos de clase I y de clase II del complejo principal de histocompatibilidad, y con el trofoblasto extravascular, que solo expresa HLA-C, HLA-G y HLA-E. La función precisa de los factores genéticos en el surgimiento de la preeclampsia no es del todo conocida, y no se identificó un gen específico que contribuya a su aparición. Sin embargo, la predisposición familiar para la preeclampsia sugiere un componente genético. El patrón hereditario de la enfermedad se describe como mendeliano (autosómico recesivo y autosómico dominante con penetrancia incompleta), poligénico/multifactorial y mitocondrial.<sup>9,33,36,37</sup>

#### *Identificación de factores circulantes*

Hay una búsqueda activa de factores circulantes que causen o contribuyan

a la producción de la disfunción endotelial.<sup>32</sup> Un descubrimiento clave en este campo fue el hallazgo de que los signos principales, como la hipertensión y la proteinuria, se deben al exceso en la circulación de la tirosina quinasa-1 similar a fms soluble (sFlt-1, también llamada sVEGFR-1). La sFlt-1 es una proteína endógena antiangiogénica producida por la placenta, que actúa neutralizando las proteínas proangiogénicas: factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PlGF). En las pacientes con preeclampsia, el incremento de sFlt-1 está asociado con la disminución de VEGF libre y de PlGF en el suero. En los últimos años, se encontró que la endoglina soluble, otra proteína antiangiogénica circulante, actúa sinérgicamente con sFlt-1 y contribuye a la patogénesis de la preeclampsia. Las alteraciones en estas proteínas angiogénicas circulantes no solo están presentes cuando la preeclampsia se manifiesta clínicamente, sino que también anteceden en varias semanas a los síntomas clínicos. Una revisión sistemática de la literatura de los últimos años, llevada a cabo para evaluar si el incremento de sFlt-1 o la disminución de PlGF en el suero predice con certeza el comienzo de la preeclampsia, concluyó que tanto el aumento de sFlt-1 como el descenso de PlGF en el tercer trimestre están asociados con la preeclampsia pero que, en la actualidad, los datos son insuficientes para recomendarlos como pruebas de detección sistemática.<sup>59</sup>

#### *Eclampsia*

Los mecanismos involucrados en la producción de convulsiones o coma en las pacientes con eclampsia incluyen microtrombos plaquetarios, edema cerebral, focos de isquemia y hemorragia o hipoxia debida al vasoespasmio localizado. Sin embargo, ninguno de estos mecanismos ha sido probado con certeza.<sup>43</sup> Los hallazgos patológicos cerebrales incluyen necrosis fibrinoide y trombosis de las arteriolas, microinfartos y hemorragias petequiales. Se ha propuesto que la isquemia cerebral relacionada con la encefalopatía hipertensiva causa el inicio de las convulsiones de la eclampsia.<sup>4</sup> Esta última explicación no concuerda con las observaciones clínicas que describen la presentación de accesos convulsivos solamente con hipertensión leve o moderada. No obstante, la vasoconstricción en la eclampsia puede ser selectiva; los

resultados de estudios que utilizaron técnicas de ecografía Doppler sugieren que el vasoespasmio cerebral grave puede producirse aun cuando la vasoconstricción periférica es menos evidente.<sup>5,7,34</sup>

#### *Síndrome HELLP*

Es una manifestación específica de disfunción endotelial que tiene lugar durante el embarazo. Se desconoce por qué algunas mujeres con preeclampsia presentan el síndrome HELLP y otras no.<sup>52</sup> El proceso fisiopatológico subyacente al síndrome HELLP parece ser el daño microvascular con daño endotelial e hipoperfusión de los órganos. La anemia hemolítica microangiopática se produce como resultado del pasaje de los glóbulos rojos a través de los pequeños vasos sanguíneos con daño de la íntima y depósito de fibrina, que produce la aparición en el frotis de sangre periférica, de células triangulares, células crenadas, equinocitos y esferocitos.<sup>3,8</sup>

La importante activación plaquetaria puede resultar en trombocitopenia, definida como un recuento de plaquetas < 100 000 cél/ml. La trombocitopenia grave (< 50 000 cél/ml) produce trastornos de la coagulación. La perturbación de los mecanismos de la coagulación inducida por la anemia trombótica microangiopática puede, en algunos casos, producir coagulación intravascular diseminada (CID). Sin embargo, la CID es un trastorno diferente.<sup>8,52</sup>

Tanto las lesiones parenquimatosas periportales como las lesiones hepáticas focales con depósitos de fibrina extensos son anomalías histopatológicas del síndrome HELLP.<sup>1</sup> Como resultado, las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) están aumentadas, aunque los cambios en sus concentraciones plasmáticas también pueden reflejar el daño extrahepático (particularmente eritrocitario), más que la lesión hepática.<sup>30</sup>

La enzima glutatión S-transferasa alfa (GSTA) se encuentra en concentraciones elevadas en el hígado humano. El incremento de la concentración de GSTA-1, la isoforma más abundante de GSTA, es un marcador muy sensible de lesión de la célula hepática. Las determinaciones plasmáticas de GSTA-1 proveen un indicador de daño hepático agudo de mayor sensibilidad en la preeclampsia

y el síndrome HELLP, en comparación con la medición de la actividad de las aminotransferasas y, además, permiten la detección temprana

de estos síndromes.<sup>21</sup> La afección hepática grave en el síndrome HELLP puede, en ocasiones, producir una hemorragia subcapsular hepática

espontánea o aun evolucionar hacia la ruptura hepática, que es una condición clínica potencialmente mortal.<sup>8,58</sup>

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicalud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

#### Lista de abreviaturas y siglas

HELLP, *hemolysis, elevated liver function and low platelet level*; HLA-G, antígeno leucocitario humano G; Th1, linfocitos T *helper* tipo 1; IL, interleuquina; IFN-gamma, interferón-gamma; TNF-alfa, factor de necrosis tumoral-alfa; Th2, linfocitos T *helper* tipo 2; sFlt-1, tirosina quinasa-1 similar a fms soluble; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular; PlGF, factor de crecimiento placentario; CID, coagulación intravascular diseminada; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; GSTA, glutatión S-transferasa alfa.

#### Autoevaluación del artículo

Los trastornos hipertensivos del embarazo complican, aproximadamente, el 10% de todas las gestaciones y producen un aumento de la morbimortalidad materna y fetal.

El síndrome HELLP, caracterizado por la presencia de hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y descenso del recuento de plaquetas, constituye una forma grave de:

- A, Hipertensión gestacional.
- B, Preeclampsia.
- C, Hipertensión crónica.
- D, Ninguna es correcta.
- E, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en: [www.siicalud.com/dato/evaluaciones.php/91883](http://www.siicalud.com/dato/evaluaciones.php/91883)

#### Cómo citar este artículo:

Cetin A. Clasificación y fisiopatología de la hipertensión en el embarazo. Artículos Originales Ginecología 14:1-5, Ago 2018.

#### How to cite this article:

Cetin A. Hypertension in pregnancy: classification and pathophysiology. Artículos Originales Ginecología 14:1-5, Ago 2018.

#### Bibliografía

1. Aarnoudse JG, Houthoff HJ, Weits J, et al. A syndrome of liver damage and intravascular coagulation in the last trimester of normotensive pregnancy. A clinical and histopathological study. *Br J Obstet Gynaecol* 93:145-55, 1986.
2. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 77:67-75, 2002.
3. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol* 31:807-33, 2004.
4. Belfort MA. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 167:661-6, 1992.
5. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Abedojos P, Herd JA, Nisell H. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 106:814-21, 1999.
6. Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, Peek MJ, Rowan JA, Walters BN; Australasian Society of the Study of Hypertension in Pregnancy. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 40:139-55, 2000.
7. Cetin A. Eclampsia. In Mohler III ER, Townsend RR. *Advanced therapy in hypertension and vascular disease*. Ontario: B. C. Decker Inc. pp. 407-415, 2006.
8. Cetin A. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). In Mohler III ER, Townsend RR. *Advanced therapy in hypertension and vascular disease*. Ontario: B. C. Decker Inc. pp. 416-420, 2006.
9. Cetin M, Pinarbasi E, Percin FE, Akgun E, Percin S, Pinarbasi H, Gurlek F, Cetin A. No association of polymorphisms in the glutathione S-transferase genes with pre-eclampsia, eclampsia and HELLP syndrome in a Turkish population. *J Obstet Gynaecol Res* 31:236-41, 2005.
10. Chassoux F, Meary E, Oswald AM, Koziak M, Devaux B, Meder JF, Mas JL. Eclampsia in the late postpartum. Contribution of x-ray computed tomography and magnetic resonance imaging. *Rev Neurol (Paris)* 148:221-4, 1992.
11. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. *Hypertensive disorders in pregnancy*, in Williams Obstetrics. New York, McGraw-Hill Health Professions Division, Ed 21, pp. 567-618, 2001.
12. Davison JM, Homuth V, Jayabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, Dechend R, Luft FC. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 15:2440-8, 2004.
13. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 179:1359-75, 1998.
14. Feinberg BB. Preeclampsia: the death of Goliath. *Am J Reprod Immunol* 55:84-98, 2006.
15. Fisher SJ. The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol* 2:53, 2004.
16. Graves JC, Vandergriff JV. Atypical eclampsia: a case report and review. *Tenn Med* 94:173-75, 2001.
17. Greene MF. Magnesium sulfate for preeclampsia. *N Engl J Med*

- 348:275-6, 2003.
18. Haut JC, Ewe11 MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 95:24-8, 2000.
19. Kaplan PW. The neurologic consequences of eclampsia. *Neurologist* 7:357-63, 2001.
20. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 69:1-7, 2003.
21. Knapen MF, Mulder TP, Bisseling JG, et al. Plasma glutathione S-transferase alpha 1-1: a more sensitive marker for hepatocellular damage than serum alanine aminotransferase in hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 178:161-5, 1998.
22. Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *Hypertension* 22:127-37, 1993.
23. Lipstein H, Lee CC, Crupi RS. A current concept of eclampsia. *Am J Emerg Med* 21:223-6, 2003.
24. Lopez-Llera MM. Main clinical types and subtypes of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 166:4-9, 1992.
25. Lubarsky SL, Barton JR, Friedman SA, Nasreddine S, Ramadann MK, Sibai BM. Late postpartum eclampsia revisited. *Obstet Gynecol* 83:502-5, 1994.
26. MacKay AP, Berg CJ, Attrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 97:533-38, 2001.
27. Magann EF, Martin JN Jr. Critical care of HELLP syndrome with corticosteroids. *Am J Perinatol* 17:417-22, 2000.
28. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 182:307-12, 2000.
29. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 17:7-14, 2003.
30. McMahon LP, O'Coigligh S, Redman CW. Hepatic enzymes and the HELLP syndrome: a long-standing error? *Br J Obstet Gynaecol* 100:693-95, 1993.
31. Merviel P, Carbillon L, Chailier JC, Rabreau M, Beauflis M, Uzan S. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 115:134-47, 2004.
32. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res* [Epub ahead of print], 2007.
33. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: Preeclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol* 1:98-114, 2005.
34. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakihara M, Ari Y. Transcranial assessment of maternal cerebral blood flow velocity in patients with pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 76:928-32, 1997.
35. Page NM, Lowry PJ. Is 'pre-eclampsia' simply a response to the side effects of a placental tachykinin? *J Endocrinol* 167:355-61, 2000.
36. Percin FE, Cetin M, Pinarbasi E, Akgun E, Gurlek F, Cetin A. Lack of association between the CYP11B2 gene polymorphism and preeclampsia, eclampsia, and the HELLP syndrome in Turkish women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 127:213-7, 2006.
37. Pinarbasi E, Percin FE, Yilmaz M, Akgun E, Cetin M, Cetin A. Association of microsomal epoxide hydrolase gene polymorphism and preeclampsia in Turkish women. *J Obstet Gynaecol Res* 33:32-7, 2007.
38. Raps EC, Galetta SL, Broderick M, Atlas SW. Delayed peripartum vasculopathy: cerebral eclampsia revisited. *Ann Neurol* 33:222-5, 1993.

39. RCOG. Management of eclampsia. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 1999.
40. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding pre-eclampsia. *Science* 308:1592-4, 2005.
41. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183:S1-S22, 2000.
42. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 357:53-6, 2001.
43. Rugam O, Carling Moen S, Berg G. Eclampsia at a tertiary hospital 1973-99. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:240-5, 2004.
44. Salas SP. What causes pre-eclampsia? *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 13:41-57, 1999.
45. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. *Reprod Biomed Online* 13:680-6, 2006.
46. Sibai BM. Preeclampsia: an inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 191:1061-2, 2004.
47. Sibai BM, Schneider JM, Morrison JC, Lipshitz J, Anderson GD, Shier RW, Dilts PV Jr. The late postpartum eclampsia controversy. *Obstet Gynecol* 55:74-8, 1980.
48. Smyth B. Pre-eclampsia. In Mohler III ER, Townsend RR. *Advanced therapy in hypertension and vascular disease*. Ontario: B. C. Decker Inc. pp. 394-406, 2006.
49. Solomon CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35:157-71, 2006.
50. Stricker RB, Main EK, Kronfield J. Severe post-partum eclampsia: response to plasma exchange. *J Clin Apheresis* 7:1-3, 1992.
51. Tetzschner T, Felding C. Postpartum eclampsia. Impossible to eradicate? *Clin Exp Obstet Gynecol* 21:74-6, 1994.
52. Van Runnard Heimeil PJ, Franx A, Schobben AF, Huisjes AJ, Derks JB, Bruinse HW. Corticosteroids, pregnancy, and HELLP syndrome: A Review. *Obstet Gynecol Surv* 60:57-70, 2005.
53. Veltkamp R, Kupsch A, Polasek J, Younsy TA, Pfister HW. Late onset postpartum eclampsia without pre-eclampsia prodrom: clinical and neuroendocrinological presentation in two patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:824-7, 2000.
54. Villar J, Bergsjö P. Scientific basis for the content of routine antenatal care. *Acta Obstet Gynecol Scand* 76:1-14, 1997.
55. Visser N, Van Rijn BB, Rijkers GT, Franx A, Bruinse HW. Inflammatory changes in preeclampsia: current understanding of the maternal innate and adaptive immune response. *Obstet Gynecol Surv* 62:191-201, 2007.
56. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician* 70:2317-24, 2004.
57. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142:159-67, 1982.
58. Wicke C, Pereira PL, Neeser E, et al. Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: evaluation of diagnostic and therapeutic options: a unicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 190:106-12, 2004.
59. Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 109:168-80, 2007.

## MicroARN en la endometriosis y su relación con factores angiogénicos y fibrinolíticos

## *MicroRNA in endometriosis and the relation with angiogenic and fibrinolytic factors*

Juan Gilabet-Estellés

Doctor en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

*La mayor actividad angiogénica y fibrinolítica en el endometrio de pacientes con endometriosis puede contribuir a la capacidad de implantación de las células endometriales en localizaciones ectópicas. La diferente expresión de miARN podría modular la expresión de factores angiogénicos y tener un papel en la patogenia de la enfermedad.*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

La endometriosis es una de las enfermedades ginecológicas benignas más frecuentes. Se define como la presencia de tejido endometrial en localizaciones extrauterinas. El establecimiento de implantes endometriales en distintas localizaciones produce inflamación, neoangiogénesis y subsiguiente fibrosis. Durante varias décadas se ha investigado sobre la endometriosis, pero, a pesar del largo tiempo transcurrido, su etiología y patogenia no se conocen claramente. Actualmente, la teoría de la menstruación retrógrada (Sampson, 1927) es la más aceptada, en la que se describe el proceso de implantación de células de endometrio viable en la cavidad pelviana. Sin embargo, las incógnitas acerca de los mecanismos íntimos que explican la implantación del endometrio en regiones ectópicas siguen sin resolverse. La endometriosis es una enfermedad multifactorial y se han sugerido diversos factores como causa de esta, incluidos alteraciones del sistema inmunitario, proteolíticos, angiogénicos, del ambiente peritoneal, del propio tejido endometrial y una predisposición genética.<sup>1-5</sup> Aunque la endometriosis es una enfermedad benigna, el tejido

endometrial, después de adherirse al peritoneo, tiene la capacidad de proliferar de forma similar al tejido tumoral.<sup>6</sup> Al igual que ocurre en la invasión tumoral, tiene lugar una proteólisis local extracelular que produce una degradación de la matriz extracelular del peritoneo o del ovario, lo que permite la implantación del tejido endometrial en localizaciones ectópicas. Paralelamente, el desarrollo de procesos de neoangiogénesis en estos lugares contribuye a la formación de la lesión endometrial inicial.<sup>7</sup> En la última década, estudios de expresión génica han demostrado que diversos genes están desregulados en la endometriosis. También se ha publicado la existencia de un ambiente molecular diferente en el endometrio de mujeres con endometriosis en comparación con el endometrio de controles.<sup>8</sup> Los microARN son ARN no codificantes de 21-22 nucleótidos, que regulan la expresión génica y juegan un papel fundamental en los procesos biológicos. Estas moléculas pequeñas se unen a los ARNm diana, produciendo represión de la traducción, degradación del ARNm, o ambas situaciones.<sup>9</sup> Análisis funcionales de los microARN han revelado su influencia en la regulación de la expresión de los genes diana que están implicados tanto en procesos fisiológicos como en patológicos.<sup>10-13</sup> Se ha descrito que cambios en la expresión celular de los microARN se pueden correlacionar con diversas entidades como el cáncer, la enfermedad cardiovascular

y las afecciones ginecológicas benignas, como la endometriosis.<sup>14-17</sup> Recientemente, se ha indicado que los microARN pueden ser los principales reguladores de la angiogénesis.<sup>18</sup> Algunos de los microARN tienen propiedades antiangiogénicas (microARN-15b, -16, -221 y -222) y otros tienen propiedades proangiogénicas (microARN-cluster 17-92, que incluye el microARN-17-5p y el microARN 20a). Existen microARN (microARN-125a, 15b) que parecen tener como gen diana al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-A) y otros (microARN-21) que pueden regular el crecimiento y la invasión celular.<sup>19-21</sup> La angiogénesis se lleva a cabo en el organismo por generación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes y requiere de la degradación de la matriz extracelular, migración, proliferación y organización de nuevas redes de capilares. La angiogénesis es esencial para la manifestación de la metástasis tumoral y se ha indicado que también tiene un importante papel en la patogenia de la endometriosis. Diversas publicaciones, incluidos nuestros estudios, han indicado la existencia, en tejido endometrial de mujeres con endometriosis, de aumento en los niveles de VEGF-A, uno de los más importantes inductores de la formación de nuevos vasos.<sup>3,22-25</sup> También se ha descrito que una expresión alterada de un inhibidor de la angiogénesis, la trombospodina-1 (TSP-1), puede contribuir a la aparición

de dicha enfermedad.<sup>3,24,26</sup> Estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio han indicado que la angiogénesis está estrechamente relacionada con una proteólisis controlada extracelular en la endometriosis. La mayoría de las más relevantes enzimas extracelulares implicadas pertenecen a los sistemas de activación del plasminógeno y a las MMP.<sup>4,5,24,27</sup> Por otra parte, también hemos observado niveles aumentados de VEGF-A, uPA y MMP-3 en líquido peritoneal de pacientes con endometriosis, en comparación con mujeres sin endometriosis.<sup>24</sup>

El objetivo de este trabajo fue el estudio de diversos microARN relacionados con la regulación angiogénica en endometrio eutópico, endometrio control y diversas lesiones endometriales (endometrioma ovárico, implante peritoneal, nódulo del tabique rectovaginal), así como los niveles de ARNm y de proteína de factores angiogénicos. Se observó que tres microARN estaban significativamente sobreexpresados (-15b, -17-5p y -20a) y tres, infraexpresados (-21, -125a y -222) en el endometrioma ovárico, en comparación con el endometrio

eutópico. Además, estudiando una posible relación entre los microARN y sus genes diana, encontramos una correlación inversa y significativa entre el miR-222 y los niveles proteicos de VEGF-A y entre el miR-17-5p y los niveles proteicos de TSP-1. Como conclusión se indica que una expresión alterada de los microARN que modulan la angiogénesis podría ser la causa del desequilibrio angiogénico y proteolítico observado en la endometriosis y jugar un papel importante en la patogenia de la enfermedad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siic.salud.com

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

#### Autoevaluación del artículo

Aunque la endometriosis es una enfermedad benigna, el tejido endometrial, después de adherirse al peritoneo, tiene la capacidad de proliferar de forma similar al tejido tumoral. ¿Cuál de estos mecanismos se encuentra involucrado en la capacidad de invasión de las lesiones endometriales?

- A, La neoangiogénesis.
- B, La apoptosis de las células endometriales.
- C, La lisis de las vacuolas de los fibroblastos.
- D, Todas son correctas.
- E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en: [www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/123413](http://www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/123413)

#### Cómo citar este artículo: Gilabert-Estellés J.

MicroARN en la endometriosis y su relación con factores angiogénicos y fibrinolíticos. Artículos Originales Ginecología 14:6-7, Ago 2018.

**How to cite this article:** Gilabert-Estellés J. MicroRNA in endometriosis and the relation with angiogenic and fibrinolytic factors. Artículos Originales Ginecología 14:6-7, Ago 2018.

#### Bibliografía

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 364:1789-1799, 2004.
2. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 98:511-519, 2012.
3. Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT; World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 96:366-373, 2011.
4. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3112-3118, 1996.
5. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 13:1686-1690, 1998.
6. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update* 6:45-55, 2000.
7. Gilabert-Estellés J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Castello R, Estellés A. Expression of the fibrinolytic components in endometriosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 35:136-140, 2006.
8. Gilabert-Estellés J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Vila V, Régnon E, et al. Expression of angiogenic factors in endometriosis: its relation to fibrinolytic and metalloproteinase (MMP) systems. *Hum Reprod* 22:2120-2127, 2007.
9. Cosín R, Gilabert-Estellés J, Ramón LA, Gómez-Lechón MJ, Gilabert J, et al. Influence of peritoneal fluid on the expression of angiogenic and proteolytic factors in cultures of endometrial cells from women with endometriosis. *Hum Reprod* 25:398-405, 2010.
10. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 136:215-233, 2009.
11. Ohlsson-Teague EM, Print CG, Hull ML. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum Reprod Update* 16:146-165, 2010.
12. Gilabert-Estellés J, Braza-Boils A, Ramón LA, Zorio E, Medina P, España F, et al. Role of microRNAs in gynecological pathology. *Curr Med Chem* 19:2406-2413, 2012.
13. Urbich C, Kuehbaecher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovasc Res* 79:581-588, 2008.
14. Burney RO, Hamilton AE, Aghajanova L, Vo KC, Nezhat CN,

- Lessey BA, et al. MicroRNA expression profiling of eutopic secretory endometrium in women with versus without endometriosis. *Mol Hum Reprod* 15:625-631, 2009.
15. Zorio E, Medina P, Rueda J, Millán JM, Arnau MA, Beneyto M, et al. Insights of the role of microRNAs in cardiac diseases: from biological signaling to therapeutic targets. *Cardiovas & Hematol Agent in Med Chem* 7:82-90, 2009.
16. Filigheddu N, Gregnanin I, Porporato PE, Surico D, Perego B, Galli L, et al. Differential expression of microRNAs between eutopic and ectopic endometrium in ovarian endometriosis. *J Biomed Biotechnol* 2010:369549, 2010.
17. Ramón LA, Braza-Boils A, Gilabert J, España F, Chirivella M, Estellés A, et al. microRNAs related to angiogenesis are dysregulated in endometrioid endometrial cancer. *Human Reprod* 27:3036-3045, 2012.
18. Suárez Y, Sessa WC. MicroRNAs as novel regulators of angiogenesis. *Circ Res* 104:442-454, 2009.
19. Ramón LA, Braza-Boils A, Gilabert-Estellés J, Gilabert J, España F, Chirivella M, et al. A microRNAs expression in endometriosis and their relation to angiogenic factors. *Hum Reprod* 26:1082-1090, 2011.

## Eficacia osteogénica del complejo de oseína-hidroxiapatita en mujeres con osteoporosis

## *Osteogenic efficacy of ossein-hydroxyapatite complex in osteoporotic women*

Manel Ciria Recasens  
Hospital Universitario del Mar, Servicio de Reumatología, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

*El tratamiento de la osteoporosis sin fractura en nuestra muestra de mujeres mayores de 65 años con el complejo de oseína-hidroxiapatita y vitamina D se asocia con una formación ósea significativamente superior a la observada con el tratamiento con carbonato cálcico y vitamina D. Este mayor estímulo formador óseo junto a la mayor tendencia a la preservación de la densidad mineral ósea podría asociarse con menor riesgo de fracturas.*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

8

El objetivo del estudio fue valorar la respuesta del tejido óseo a dos regímenes de tratamiento, uno con aporte complementario de calcio mediante carbonato de calcio, y otro con aporte complementario de calcio con el complejo oseína-hidroxiapatita (COH), asociados ambos con vitamina D, en mujeres mayores de 65 años, afectadas de osteoporosis, sin fracturas conocidas, y con un período de seguimiento de tres años. Es conocida la utilidad del complejo de oseína-hidroxiapatita para incrementar la ingesta de calcio y, particularmente, ante una deficiencia de dicho mineral, como ocurre en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, la consolidación de fracturas o durante el embarazo y la lactancia. El COH está compuesto por oseína e hidroxiapatita. La oseína es la proteína que forma la matriz orgánica del hueso de los vertebrados y contiene principalmente osteocalcina, colágeno tipo I, factor de crecimiento insulínico tipo I y factor de crecimiento transformante beta. Por su parte, la hidroxiapatita se compone

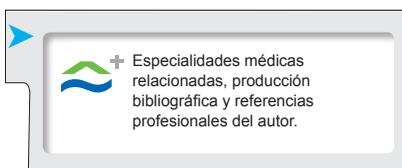
de calcio y fósforo en las proporciones fisiológicas observadas en el hueso de los vertebrados.

En estudios experimentales el COH ha demostrado un efecto pronunciado sobre la regeneración ósea, significativamente superior al carbonato de calcio y al componente mineral exclusivo (la hidroxiapatita) de su composición. La hipótesis de que el COH podría estimular la diferenciación, actividad y proliferación de los osteoblastos por medio del componente oseína podría explicar la diferencia respecto de la mayor formación ósea que se observa al compararse con las sales de calcio solas.

En estudios previos ya se había registrado una diferencia estadísticamente significativa entre el COH y los suplementos de calcio en el mantenimiento de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con osteoporosis posmenopáusica, y mejor resultado en su prevención en mujeres que se encuentran en el inicio de la menopausia. Sin embargo, hasta el presente, no se habían realizado estudios en los que se comparasen los efectos del carbonato cálcico frente al COH sobre los marcadores óseos en mujeres con osteoporosis senil a las que también se administrase vitamina D.

Como variables principales se seleccionaron la variación de los niveles de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (osteocalcina y fosfatasa ácida resistente al tartrato) entre los grupos de tratamiento. Como variables secundarias se determinó la variación de la DMO medida en columna lumbar, cuello femoral y cadera total, con una periodicidad anual.

Se diseñó un estudio controlado, aleatorizado, prospectivo y abierto. El grupo experimental recibió el COH en dosis de dos tabletas de 1660 mg/12 h, equivalentes a 712 mg de calcio al día, y el grupo control recibió un comprimido de 1250 mg de carbonato cálcico/12 h, equivalente a 1000 mg de calcio al día. Ambos grupos recibieron una dosis oral de vitamina D (calcifediol, 266 µg) cada 15 días. Se incluyeron en el estudio 122 mujeres con osteoporosis densitométrica sin fracturas conocidas; repartidas de forma aleatoria entre los dos grupos de tratamiento. Sus características basales eran similares tanto en cuanto a la edad como en lo relativo a su DMO en columna y cadera, y a los valores basales de los marcadores de remodelado, sin que existieran diferencias significativas y eran comparables. Finalizaron el estudio 54 participantes.



Como resultados más destacables, se registró un aumento de los valores de osteocalcina en el grupo que recibió el COH, que resultó ser estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) en comparación con el grupo que recibió carbonato cálcico, desde el segundo año de seguimiento. Al comparar los valores densitométricos, se observó un aumento de la DMO en el cuello femoral, de 2.5% en el grupo del COH y de 1.2% en el grupo tratado con carbonato de calcio, y una pérdida de la DMO en la columna lumbar:

-1.1% en el grupo del COH y -2.3% en el grupo que recibió carbonato de calcio. A pesar de comprobarse una tendencia hacia una mayor conservación o incremento de la DMO en el grupo tratado con el COH, las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron significación estadística, probablemente debido a la disminución de la muestra original al final del estudio. El cumplimiento terapéutico fue superior al 80% y similar entre ambos tratamientos. Los resultados anteriormente citados

muestran en esta población un mayor estímulo del metabolismo óseo con el tratamiento con oseaína-hidroxiapatita más vitamina D frente al tratamiento con carbonato cálcico y vitamina D. Esta mayor activación del metabolismo óseo puede propiciar una mayor conservación de la DMO en columna y cadera, e incluso una ganancia de la DMO, como se ha observado en otras investigaciones, lo que podría asociarse con disminución del riesgo de fractura.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicsalud.com

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

#### Autoevaluación del artículo

El tratamiento de la osteoporosis sin fractura en nuestra muestra de mujeres mayores de 65 años con el complejo de oseaína-hidroxiapatita y vitamina D se asocia con una formación ósea significativamente superior a la observada con el tratamiento con carbonato cálcico y vitamina D. Este mayor estímulo formador óseo junto a una mayor tendencia a la preservación de la densidad mineral ósea podría asociarse con menor riesgo de fracturas.

#### Es cierto acerca del complejo oseaína-hidroxiapatita:

- La oseaína es la proteína que forma la matriz orgánica del hueso de los vertebrados.
- La oseaína contiene osteocalcina, colágeno tipo I, factor de crecimiento insulínico tipo I y factor de crecimiento transformante beta.
- La hidroxiapatita se compone de calcio y fósforo.
- Produce una estimulación del metabolismo óseo.
- Todas son correctas.

Verifique su respuesta en: [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/126722](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/126722)

#### Cómo citar este artículo:

Ciria Recasens M. Eficacia osteogénica del complejo de oseaína-hidroxiapatita en mujeres con osteoporosis. Artículos Originales Ginecología 14:8-9, Ago 2018.

#### How to cite this article:

Ciria Recasens M. Osteogenic efficacy of ossein-hydroxyapatite complex in osteoporotic women. Artículos Originales Ginecología 14:8-9, Ago 2018.

#### Bibliografía

- Melton LJ. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 10:175-177, 1995.
- Diez A, Puig J, Martínez MT, et al. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 44:382-386, 1989.
- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23:570-578, 2002.
- Zethraeus N, Borgstrom F, Strom O, et al. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. A review of the literature and a reference model. *Osteoporos Int* 18:9-23, 2007.
- Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 314:1676-1686, 1986.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312:1254-1259, 1996.
- Schoff AM, Cormier C, Hans D, et al. How hip and whole body bone mineral density predict hip fracture in elderly women. The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 8:247-254, 1998.
- Faulkner KG. Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk? *J Bone Miner Res* 15:183-187, 2000.
- Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1586-1592, 2002.
- Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* 34:599-604, 2004.
- Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rötter R, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 18:141-150, 1996.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344:333-340, 2001.
- Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, et al. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure. *Arch Intern Med* 166:869-875, 2006.
- Cumming R, Cumming S, Nevitt M. Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 145:927-935, 1997.
- Shea B, Wells G, Cranney A, et al. (2002) VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23:552-559, 2002.
- Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004526, 2001.
- Felsenberg D, Boonen S. The Bone Quality Framework: determinants of bone strength and their interrelationship, and implications for osteoporosis management. *Clin Ther* 27:1-11, 2005.
- National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010. Accessible at <http://www.nof.org/professionals/clinical-guidelines>.
- Annefeldt M, Caviezel R, Schacht E, et al. The influence of ossein-hydroxyapatite compound on the healing of a bone defect. *Curr Med Res Opin* 10:241-250, 1986.
- Schmidt KH, Wörner VM, Buck HJ. Examination of new bone growth on aluminium oxide implant contact surfaces after oral administration of ossein-hydroxyapatite compound to rats. *Curr Med Res Opin* 11:107-115, 1988.
- Chavassieux P, Pastoreau P, Boivin G, et al. Effects of ossein-hydroxyapatite compound on ewe bone remodelling: biochemical and histomorphometric study. *Clin Rheumatol* 10:269-273, 1991.
- Castelo Branco C, Vicente JJ, Haya J. Complejo de oseaína-hidroxiapatita. En: Castelo Branco C, Haya Palazuolos J, eds. *Osteoporosis y menopausia*. Pp. 357-364.

## Informes destacados

# Infertilidad en el síndrome de ovarios poliquísticos

## *Infertility in the polycystic ovary syndrome*



New England  
Journal of Medicine  
375(6):523-533,  
Ago 2016

Chen Z, Shi Y, Legro R y colaboradores  
Jinan, China

*En mujeres infértiles con síndrome de ovarios poliquísticos, la tasa de recién nacidos vivos y la tasa de recién nacidos únicos vivos fueron significativamente mayores en las mujeres con transferencia de embriones congelados que en aquellas con transferencia de embriones frescos.*

### Introducción y objetivos

La fertilización *in vitro* (FIV) es un método ampliamente difundido para el tratamiento de la infertilidad. Se calcula que han nacido en todo el mundo unos 5 000 000 de niños desde el inicio de la utilización de la FIV. El procedimiento, sin embargo, no está libre de complicaciones, tanto para la madre como para el feto. Los embarazos producidos por FIV se asocian con riesgo aumentado de complicaciones maternas y neonatales (incluidas la preeclampsia, el parto prematuro, el bajo peso al nacer y las anomalías congénitas), con respecto a los embarazos espontáneos. El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), un trastorno caracterizado por agrandamiento ovárico, aumento de la permeabilidad vascular, ascitis y hemoconcentración, puede desembocar en complicaciones potencialmente graves ante una estimulación ovárica. Las mujeres con SOP que se someten a una FIV tienen mayor riesgo de presentar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y complicaciones en la etapa avanzada del embarazo. En la mayoría de las unidades de FIV, la práctica usual es la transferencia de embriones frescos. En algunos casos, la totalidad de los embriones obtenidos puede ser criopreservada; esta opción se lleva a cabo para evitar la aparición del SHO cuando ha ocurrido un desarrollo excesivo de folículos. En el caso de transferencia de embriones frescos, la medicación

utilizada para la estimulación ovárica o las dosis suprafisiológicas de hormonas sexuales pueden alterar la receptividad del endometrio, afectar negativamente la invasión trofoblástica o impedir la placentación. Algunos estudios han mostrado que las tasas de embarazo de feto único son más altas con la utilización de embriones congelados que con embriones frescos. Un metanálisis de 11 estudios de observación mostró que los embarazos secundarios a transferencia de embriones congelados se asociaron con menor riesgo de parto prematuro, de bajo peso al nacer y de muerte perinatal que los embarazos por transferencia de embriones frescos. Sin embargo, no existen aún datos comparativos entre los dos métodos en lo que respecta a las tasas de recién nacidos vivos y a las tasas de complicaciones gestacionales. El objetivo principal de este estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado fue investigar si la transferencia de embriones congelados daba por resultado una mayor frecuencia de nacidos vivos y menor frecuencia de complicaciones gestacionales que la transferencia de embriones frescos, en mujeres infértiles con SOP.

### Pacientes y métodos

Se instituyó un comité específico para el control del avance del estudio. Los participantes firmaron un consentimiento informado. Las

pacientes fueron incorporadas entre 2013 y 2014 en 14 centros de reproducción en China. El seguimiento de los embarazos se completó en julio de 2015. Un total de 1508 mujeres infértiles con SOP, que llevaban a cabo su primer ciclo de FIV, fueron asignadas aleatoriamente para recibir una transferencia de embriones frescos o una transferencia de embriones congelados. Las pacientes debían tener entre 20 y 34 años, y debían pesar al menos 40 kg. El SOP fue diagnosticado con los criterios de Rotterdam modificados. El hirsutismo se determinó por un puntaje de Ferriman-Gallway > 6, y la hiperandrogenemia por un valor elevado de testosterona plasmática. Los ovarios poliquísticos fueron definidos por la presencia de un ovario con  $\geq 12$  folículos antrales de entre 2 mm y 9 mm, o por un ovario con volumen aumentado ( $> 10 \text{ cm}^3$ ). Se descartaron otras causas de hiperandrogenismo y de ovulación anormal (tumores, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea). Las pacientes fueron excluidas del estudio si tenían ooforectomía unilateral, abortos espontáneos recurrentes ( $\geq 3$ ), malformaciones uterinas congénitas o adquiridas, cariotipo anormal o problemas médicos que contraindicaran la FIV o el embarazo. Las pacientes recibieron un esquema estandarizado de estimulación

ovárica, de recuperación de ovocitos y de fertilización, seguido por una transferencia programada de hasta dos embriones en el día 3. Se administró hormona foliculoestimulante y se ajustó la dosis según la respuesta ovárica (ecografía y concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales). Se administró el antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina cuando el foliculo de mayor tamaño superaba los 12 mm, y gonadotropina coriónica cuando  $\geq 2$  foliculos medían  $\geq 18$  mm. La recuperación de ovocitos se hizo 36 horas después de completada la estimulación ovárica, y las pacientes eran asignadas en forma aleatoria y enmascarada a uno de los dos métodos de transferencia. Los ovocitos fueron inseminados entre 4 y 6 horas después de la aspiración folicular por inyección intracitoplasmática. A los 3 días, se seleccionaron 2 embriones de alta calidad para transferencia inmediata o para criopreservación.

Las pacientes asignadas al grupo de embriones frescos (GEF) recibieron progesterona intramuscular (i.m.) hasta las 10 semanas posteriores a la concepción. Las pacientes asignadas al grupo de embriones congelados (GEC) recibieron estradiol oral y progesterona i.m., a criterio del médico tratante. Después de la transferencia, se continuó con estradiol y progesterona i.m. por 10 semanas. Se definió como "embarazo bioquímico" aquel con una concentración de gonadotropina coriónica humana  $> 10$  mUI/ml, medida 14 días después de la transferencia embrionaria. El "embarazo clínico" se definió como la presencia de un saco gestacional en la cavidad uterina, detectado por ecografía, 35 días después de la transferencia embrionaria. El "embarazo en curso" fue definido como la presencia de un feto con actividad cardíaca a las 12 semanas de gestación.

El criterio principal de resultado fue la tasa de nacidos vivos ( $\geq 28$  semanas de edad gestacional). Los criterios secundarios fueron las tasas de embarazo bioquímico, de embarazo clínico, de embarazo en curso, de nacimiento de un feto único vivo, de aborto, de SOP, de embarazo ectópico, de complicaciones gestacionales, de complicaciones neonatales y de anomalías congénitas.

El estudio fue diseñado para detectar una diferencia absoluta del 10% en la tasa de nacidos vivos, con

una potencia del 80% y un nivel de significación de 0.01 en pruebas bilaterales. El tamaño muestral calculado indicó la necesidad de al menos 530 pacientes en cada grupo. Los análisis fueron hechos por intención de tratar.

Los datos categóricos se informan como frecuencias y porcentajes. Las diferencias fueron comparadas con la prueba de *chi* al cuadrado y con la prueba exacta de Fisher. Los datos continuos se expresan como medias  $\pm$  desviaciones estándar (DS), y las diferencias entre los grupos fueron analizadas con la prueba del orden de Wilcoxon. Se utilizó regresión logística multivariada para ajustar el efecto de la procedencia y de las características basales. Se informan los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los cocientes de incidencia se expresan como riesgo relativo (RR).

### Resultados

El GEC quedó conformado por 746 mujeres, mientras que el GEF tuvo 762 participantes. Las características basales de las pacientes, al igual que las características del procedimiento de FIV fueron similares en ambos grupos. Un total de 170 pacientes abandonaron el estudio, 82/762 (10.8%) en el GEF y 88/746 (11.8%) en el GEC ( $p = 0.53$ ).

El porcentaje de recién nacidos vivos fue significativamente mayor en el GEC que en el GEF (49.3% frente a 42.0%; RR: 1.17, IC 95%: 1.05 a 1.31;  $p = 0.004$ ). La transferencia de embriones congelados se asoció con mayor frecuencia de nacidos vivos únicos (33.5% frente a 27.8%; RR: 1.20, IC 95%: 1.03 a 1.40;  $p = 0.02$ ) y con menor frecuencia de abortos (22.0% frente a 32.7%; RR: 0.67, IC 95%: 0.54 a 0.83;  $p < 0.001$ ), en relación con la transferencia de embriones frescos. Estas diferencias se mantuvieron aun después de ajustar por sitio de estudio y por características de base.

La incidencia de SHO moderado o grave fue significativamente menor en el GEC que en el GEF (1.3% frente a 7.1%; RR: 0.19, IC 95%: 0.10 a 0.37;  $p < 0.001$ ). La incidencia de preeclampsia fue, por el contrario, mayor en el GEC que en el GEF (4.4% frente a 1.4%; RR: 3.12, IC 95%: 1.26 a 7.73;  $p = 0.009$ ). Ninguno de los casos de preeclampsia fue grave. En el grupo con embriones congelados hubo 2 mortinatos y 5 muertes neonatales, frente a ninguno en el grupo con embriones frescos

( $p = 0.50$  y  $p = 0.06$ , respectivamente). Un análisis *post hoc* mostró que el peso de los recién nacidos de embarazos con feto único fue significativamente mayor en el grupo con embriones congelados que en el grupo con embriones frescos ( $p = 0.005$ ).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en las tasas de embarazo bioquímico, de embarazo clínico, de embarazo ectópico, de otras complicaciones gestacionales, de complicaciones neonatales o de anomalías congénitas. La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos. Los resultados del análisis *post hoc* por protocolo y por tratamiento fueron congruentes con los resultados del análisis por intención de tratar.

### Discusión y conclusiones

En este estudio, en el que participaron mujeres infértiles con SOP, la tasa de recién nacidos vivos y la tasa de recién nacidos únicos vivos fueron significativamente mayores en las mujeres con transferencia de embriones congelados que en aquellas con transferencia de embriones frescos. La diferencia entre los grupos se debió principalmente a una baja tasa de abortos en el GEC. En este grupo, por otro lado, se detectó menor incidencia de SHO y mayor incidencia de preeclampsia.

Estudios previos aleatorizados que compararon las dos técnicas no informaron la tasa de nacidos vivos, una variable de resultado que se recomienda actualmente para los estudios de tratamiento de la infertilidad. En un estudio aleatorizado, que incorporó mujeres con alta probabilidad de respuesta exagerada a la estimulación ovárica ( $> 15$  foliculos antrales observados en la ecografía inicial), no se encontraron diferencias en la tasa de embarazos clínicos entre los dos procedimientos de transferencia de embriones. Otro estudio del mismo grupo de investigadores, en mujeres con respuesta normal a la estimulación ovárica (entre 8 y 15 foliculos antrales), informó mayor tasa de embarazos cuando la transferencia se hizo con embriones congelados. La mayor tasa de preeclampsia observada en el grupo con embriones congelados es coincidente con informes previos. También han sido comunicadas previamente tasas de malformaciones congénitas similares a las encontradas en este estudio.

La mayor cantidad de muertes neonatales, debidas principalmente a prematuridad, en el GEC, merece un comentario por parte de los autores, que hacen hincapié en que los valores de p encontrados para esta variable alcanzaron una significación estadística solamente marginal, por lo que no puede descartarse un efecto del azar. Otros estudios similares han arrojado resultados contradictorios. Los autores advierten que el estudio no fue diseñado para identificar los mecanismos causales detrás de los resultados encontrados, pero que pueden proponerse algunas hipótesis. La transferencia diferida con embriones congelados permite mayor tiempo para que el ovario se recupere

de la estimulación ovárica y para que el endometrio se renueve antes de la implantación del embrión. El riesgo de SHO y de abortos se asocia con concentraciones elevadas de estradiol, y estas concentraciones son más altas en las transferencias de embriones frescos que de embriones congelados. Hasta hace poco tiempo, la variable de resultado preferida para comunicar los resultados de la FIV fue la tasa de embarazos lograda. Esta variable está sujeta a la influencia de sesgos, por lo que los autores suscriben a la recomendación de comunicar los resultados como tasas de nacidos vivos. Los investigadores reconocen algunas limitaciones del estudio. En primer

lugar, se registró una desviación del protocolo en un 10% de las pacientes en cada grupo, lo que podría haber atenuado las diferencias entre los grupos. En segundo lugar, este estudio se focalizó en mujeres con SOP, por lo que sus resultados pueden no ser generalizables a otra población. En conclusión, en este estudio aleatorizado realizado en mujeres infértiles con SOP, la transferencia de embriones congelados dio por resultado una frecuencia mayor de nacidos vivos, en comparación con la transferencia de embriones frescos. El grupo de mujeres con embriones congelados tuvo también menor frecuencia de SHO, pero mayor tasa de preeclampsia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicsalud.com

#### Autoevaluación del artículo

El síndrome de ovarios poliquísticos, un trastorno caracterizado por agrandamiento ovárico, aumento de la permeabilidad vascular, ascitis y hemoconcentración, puede desembocar en complicaciones potencialmente graves ante una estimulación ovárica para fertilización *in vitro*.

¿Cuál de los siguientes hallazgos no forma parte de los criterios diagnósticos del síndrome de ovarios poliquísticos?

- A, Hirsutismo.
- B, Hiperprolactinemia.
- C, Hiperandrogenemia.
- D, Oligomenorrea.
- E, Amenorrea.

Verifique su respuesta en: [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/157790](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/157790)