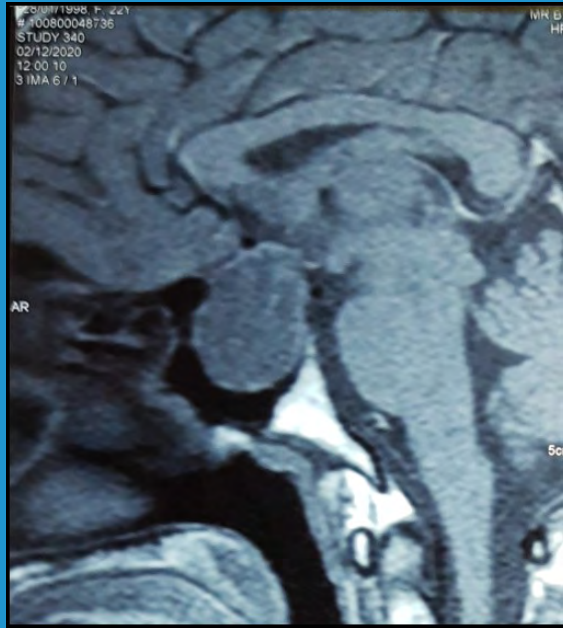


Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



Resonancia Magnética Nuclear de Cerebro con Foco Sellar de mujer de 22 años de edad con diagnóstico de Macroadenoma.
Valor de PRL al momento del diagnóstico: 1287 ng/dl.

Contenidos de este número:

ARTÍCULO ORIGINAL

- Estados Hiperprolactinémicos: Correlación Bioquímica, Clínica y Etiológica.
F. Masmud, J. Petroni, M. Lopardi, S. Belingeri

REVISIÓN

- Salud ósea y estilo de vida en la mujer adulta.
L. M. Soria

ANÁLISIS CRÍTICO

- Una revisión sistemática sobre el impacto de la dieta en el embarazo y el perfil epigenético en la infancia.
K.K. Fernando, J.M. Craig, S.L. Dawson

COMENTARIO

- E. Bellantonio, I. Bocles, S. Andersen**

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- Effect of Postmenopausal Hormone Therapy on Glucose Regulation in Women With Type 1 or Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis.
E. M. Speksnijder, G. V. ten Noever de Brauw, A. Malekzadeh, P. H. Bisschop, D. J. Stenvers, S. E. Siegelhaar

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 30 • Volumen XXX • N° 2 • Julio - diciembre de 2023 • ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

COMISIÓN DIRECTIVA 2023

Presidente: **Prof. Dr. Natalio Kuperman**

Vicepresidente: **Prof. Dr. Manuel Nölting**

COMITÉ EDITORIAL

Directora Científica:

Dra. María Soledad Belingeri, Jefe Sección Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Agudos José María Penna. CABA. Argentina. Profesora Adjunta del Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.

Secretaría:

Dra. Yanina Azas, Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina. Especialista en Endocrinología Ginecológica y de la Reproducción. Especialista en Medicina Reproductiva. Equipo Fertilidad del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Argentina. Staff Centro de Estudios en Genética y Reproducción (CEGYR). CABA, Argentina.

Editores Asociados:

Dra. Ana Guadalupe Rolo, Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia, Especialista en Epidemiología y Salud Pública Instituto nacional de Estadísticas (INE) "Dr. Juan H. Jara", Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina. Médica de Planta Hospital Francisco López Lima, General Roca, Río Negro. Argentina. Fellowship American College of Obstetrician and Gynecologist (ACOG).

Dra. Carolina Orrigo, Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina. Médica de Planta, Consultorio de Alto Riesgo. Hospital de Agudos Santojanni. CABA. Argentina.

Carolina Beatriz Yulan, Bioquímica Especialista en Endocrinología.

lista en Endocrinología. Magíster en Gestión de Sistemas y Servicios de Salud Universidad Nacional de Rosario. Provincia de Santa Fe. Argentina. Bioquímica de planta Hospital Regional Ushuaia "Gdor. Ernesto Campos". Jefe de división docencia e investigación Hospital Regional Ushuaia "Gdor. Ernesto Campos". Tutora Maestría en gestión de sistemas y servicios de salud. Universidad Nacional de Rosario. Responsable programa provincial de Fertilización médicamente asistida. Ministerio de Salud. Provincia de Tierra del Fuego Antártida e Islas del Atlántico Sur. Argentina.

Gisela Di Pietro, Bioquímica, Especialista en Bioquímica Clínica Endocrinológica. Bioquímica Especialista en Endocrinología Jefe de Servicio Laboratorio Central Hospital Regional Rio Grande. Especialista en Gestión de Calidad en Laboratorio Clínico SubResponsable programa provincial de Fertilización médicamente asistida. Ministerio de Salud. Provincia de Tierra del Fuego Antártida e Islas del Atlántico Sur. Argentina.

Revisores Externos

Dra. Sandra Demayo, Especialista en Ginecológica y Obstetricia. Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Especialista en Psiconeuroinmunoendocrinología. Fellow of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Member of the European Society of Gynecology. Jefa del Área de Endocrinología Ginecológica del Hospital Argerich de Buenos Aires. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE). Directora Académica de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE).

Dra. Karina Stemberg

Médica Tocoginecóloga Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE). Prosecretaria 2023. Miembro Titular de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires SOGIBA 2023. Directora del Curso BIANUAL de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Córdoba. SAEGRE. 2023-2024. Coordinadora del Curso de Osteoporosis: ¿Qué debe saber el tocoginecólogo en su práctica habitual?. SOGIBA 2023. Ex médica de Planta de la División Ginecología, Departamento de Tocoginecología del Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Octubre 2009-2020.

Dra. Mariela Bilotas

Doctora en Ciencias Biológicas Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina. Investigadora Adjunta del Comité Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Laboratorio de Inmunología de la Reproducción, Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) - Comité Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). CABA. Argentina

Dra. Judith Setton

Médica Especialista en Endocrinología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.

Editor propietario:

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - SAEGRE

Domicilio:

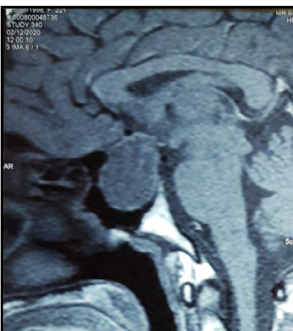
Viamonte 2660, piso 6°, ofic. D (C1056ABR), CABA, Argentina

Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor:

Exp. N° 14961376. ISSN 1515-8845 (impresa)

ISSN 2469-0252 (en línea)

Año 30 • Volumen XXX • N° 2 • Julio - diciembre de 2023



Tapa

Resonancia Magnética Nuclear de Cerebro con Foco Sellar de mujer de 22 años de edad con diagnóstico de Macroadenoma.

Valor de PRL al momento del diagnóstico: 1287 ng/dl.

Periodicidad:

Semestral

Cuerpo editorial:

Producción y Comercialización:

SAEGRE

Diseño gráfico:

Glicela Díaz



Nuestros logros 2023

(¡Y seguimos **creciendo**!)



- Asumió nuestra nueva Comisión Directiva
- Iniciamos los Cursos Bianuales de especialización en Córdoba y Buenos Aires con más de 300 inscriptos
- Nuevo sitio web. Más amigable, accesible y moderno, con toda la información y el material científico disponible
- Lanzamos nuevos cursos online
- Participamos con simposios en Congresos Internacionales y Nacionales
- Tenemos más de 200 nuevos socios que pueden acceder a todos los beneficios
- Nuestro libro es líder en ventas editorial a nivel nacional e internacional
- Lanzamos los Ateneos SAE GRE 2023
- Nuestro Comité Editorial está trabajando para indexar nuestra revista en el sistema OJS (Open Journal Systems)
- Nuestros ateneos son difundidos desde la web de ISGE
- Sigue con mucho éxito el programa "SAEGRE a la carta"
- Nuestras redes sociales crecen día a día. ¡Para estar siempre comunicados!
- ¡La familia SAE GRE sigue trabajando para brindar el más alto nivel científico!

¡Sumate a la familia SAE GRE! Asocíate en

www.saegre.org.ar

XV Curso Superior Bianual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Buenos Aires

Edición: 2023 - 2024

Directores: Dra. Blanca Campostrini, Dra. Sandra Demayo, Dra. Fernanda González de Chazal, Dr. Manuel Nölting, Dra. Valeria Servetti

Coordinadoras: Dra. Yanina Azas, Dra. Eugenia Baum, Dra. Estela D'Isa, Dra. Mariana Jarlip, Dra. Mariela Ladino, Dra. María Cecilia López Screnci

Secretarios: Dra. María Teresa Brasesco, Dr. Ignacio Castagnasso, Dra. Rocio Córdoba, Dra. Erika Hedberg, Dra. María José Rivas, Dr. Hernán Santaella, Dra. Romina Tizzano

VI Curso Bianual de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Córdoba

Edición: 2023 - 2024

Directores: Dr. Natalio Kuperman, Dra. Mercedes Lasaga, Dra. Viviana Mesch, Dr. Domingo Mugnolo, Dra. Karina Sternberg

Coordinadoras: Dra. Silvana Pérez Andrada, Dra. Fernanda Lamuraglia, Dra. Agostina Piacentini, Dra. Carolina Simonet, Dra. Cieri Solange

Secretarios: Dra. Belén Jauregui Lorda, Dra. Cecilia Panero, Dra. Eugenia Heter, Dra. Paula Torres, Dra. Gisela Tapia, Dra. Rosario Moraco

Curso Online de formación avanzada en atención de Medicina Transgénero

Directores: Dr. Fabián Gómez Giglio. Dra.

Yanina Azás. Dra. Yamile Mocarbel.

Coordinadores: Dra. Mercedes Lasaga. Dra. Carolina Simonet. Dr. Elbio Genovesi. Dra. Judith Setton. Dra. Guadalupe Rolo

Curso Online - SAEGRE a la carta Clases magistrales, dictadas por expertos!

Directoras: Dra. Blanca Campostrini - Dra. María Fernanda González del Chazal - Dra. Valeria Servetti

Coordinadora: Dra. Susana Nevoran

Secretaria: Dra. M. Cecilia López Screnci

II Curso Internacional Universitario de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Autoridades del curso: Prof. Dra. Blanca Campostrini, Dra. Sandra Demayo, Prof. Dr. Manuel Nölting

AUTORIDADES SAEGRE

Comisión Directiva

Presidente

Prof. Dr. Natalio Kuperman

Vicepresidente

Prof. Dr. Manuel Nölting

Secretaría

Prof. Dra. Blanca Campostrini

Prosecretaría

Dra. Karina Sternberg

Tesorera

Dra. Fernanda González de Chazal

Protesorera

Dra. Valeria Servetti

Vocales Titulares

Dr. Fabián Gómez Giglio, Dra. Yamile Mocarbel, Dr. Pablo Carpintero, Dra.

Yanina Azás, Vocales Suplentes, Dra. Bárbara Seybold, Dr. Gustavo Litterio.

Vocales Suplentes

Dra. Bárbara Seybold, Dr. Gustavo Litterio.

Comisión Revisora de Cuentas

Miembros Titulares

Dr. Ignacio Castagnasso

Dra. Agostina Piacentini

Dra. Silvana Pérez Andrada

Miembros Suplentes

Dr. Pablo Jorge Iglesias

Dr. José Sad Larcher

Dr. Jorge Ojeda

Comité Científico

Directora: Dra. Sandra Demayo

Comité de Certificación y Recertificación

Autoridades: Dra. María Fernanda González de Chazal, Dra. Estela D'Isa, Dra. Gisella Di Pietro, Dr. Fabián Gómez Giglio, Dra. María Belén Pérez Lana, Dra. Corolina Yulán

Miembros: Dra. María Fernanda González de Chazal, Prof. Dr. Manuel Nölting

Comité de Comunicación Institucional

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Prof. Dra. Blanca Campostrini, Dra. Lorena Giannoni, Dra. Valeria Servetti, Dra. Fernanda González de Chazal, Dra. Yanina Azas

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Viamonte 2660, piso 6º, 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>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NonCommercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.

ÍNDICE

ARTICULO ORIGINAL

- Estados Hiperprolactinémicos Correlación Bioquímica, Etiológica. 7
F. Masmud, J. Petroni, M. Lopardi, E. Cazado, S. Belingeri

REVISIÓN

- Salud Ósea y Estilo de Vida en la Mujer Adulta 16
Dra. L. M. Soria

ANÁLISIS CRÍTICO

- Una revisión sistemática sobre el impacto de la dieta en el embarazo y el perfil epigenético en la infancia 27
Dr. Emanuel Bellantonio, Dr. Ignacio Bocles
Dr. Soledad Andersen

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- Efecto de la terapia hormonal posmenopáusica en la regulación de la glucosa en mujeres con diabetes tipo 1 o tipo 2: una revisión sistemática y metanálisis 34

INDEX

ORIGINAL ARTICLE

- *Hyperprolactinemic states, biochemical correlation, etiological* 7
F. Masmud, J. Petroni, M. Lopardi, E. Cazado, S. Belingeri

REVIEW

- *Bone Health and Lifestyle in Adult Women* 16
Dr. L. M. Soria

CRITICAL ANALYSIS OF SELECTED ARTICLES: EXPERTS OPINIONS

- *Relationships Between The Maternal Prenatal Diet and Epigenetic State in Infants: A Systematic Review of Human Studies* 27
Dr. Emanuel Bellantonio, Dr. Ignacio Bocles
Dr. Soledad Andersen

NOVEL ARTICLE

- *Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose regulation in women with type 1 or type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis* 34



¡NUEVO CURSO VIRTUAL!

INICIO ON-DEMAND



SOCIEDAD
ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA
GINECOLÓGICA
Y REPRODUCTIVA

Actualización en Salud Reproductiva Masculina

Directores: Dra. Mónica Vazquez-Levin
Prof. Dr. Natalio Kuperman

DISERTANTES:

Dra. Mónica Vazquez-Levin
Dr. Christian Alvarez Sedo
Dra. Silvia Belmonte
Lic. Constanza Branzini
Bioq. Patricia Chenlo
Dr. Jonathan Finkelstein
Dra. Mónica Frungieri
Dra. Florencia Fulco
Dr. Héctor Guidobaldi
Dr. Omar Layus
Lic. Ania Manjon
Dr. Gustavo Martínez
Bioq. Rosa Molina
Dr. Cristian O'Flaherty
Dra. Beatriz Perazzi
Dr. Alberto Valcarcel
Dr. Gastón Rey Valzacchi
Dr. Gustavo Verón



Más info e inscripción:
congresosaegre@gmail.com



Estados Hiperprolactinémicos: Correlación Bioquímica, Clínica y Etiológica

Hyperprolactinemic States: Biochemical, Clinical and Etiological Correlation

Masmud Florencia², Petroni Jorgelina², Lopardi Mónica², Belingeri Soledad¹.

¹ Jefe Sección Endocrinología y Metabolismo Hospital General de Agudos J.M. Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

² Médico de Planta Sección Endocrinología y Metabolismo Hospital General de Agudos J.M. Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia: Florencia Masmud. endopenna@gmail.com. Pedro Chutro 3380. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Resumen: La hiperprolactinemia es una causa habitual de consulta endocrinológica relacionada a múltiples etiologías: fisiológicas, farmacológicas y patológicas de la región selar y supraselar.

Objetivos: Analizar características de una población de pacientes con diagnóstico de hiperprolactinemia estableciendo una correlación clínica, bioquímica y etiológica.

Materiales y Métodos: se analizaron 68 historias clínicas de pacientes diagnosticados con hiperprolactinemia que consultaron entre 2010-2023 recabando antecedentes, manifestaciones clínicas, bioquímicas e imagenológicas de la población. Se seleccionaron 49 casos estableciendo promedios y rangos de referencia de prolactina (PRL). Se evaluó correlación bioquímica, clínica y etiológica.

Resultados: de 49 pacientes, la edad promedio fue de 36 años (15-62 años) con 75.5% (n=37) fueron mujeres. En un 77.55% (n=38) el aumento de PRL se asoció a patología de la región selar, siendo la más frecuente los adenomas hipofisarios. Otras etiologías fueron las hiperprolactinemias inducidas por fármacos 14.8% (n=7), idiopáticas 6.12% (n=3) y un caso de macroprolactina 2.04%. El valor promedio de prolactina sérica fue de 458.97 ng/ml (rango 111.7-542 ng/ml) para microprolactinomas Vs. 2138.8 ng/ml (rango 108-13226) para macroprolactinomas. Para adenomas no funcionantes el valor promedio fue de 112 ng/ml (rango 33-330) Vs. 57.15 ng/dl (rango 37.3-77) para otras lesiones selares no adenomatosas. Las hiperprolactinemias inducidas por fármacos se relacionaron a valor promedio de 120.87 ng/ml (34.7-280.8) y las idiopáticas 86.5 ng/ml (68.9-118). Se detectó un caso de hiperprolactinemia (73.8ng/ml) secundaria a la presencia de macroprolactina.

En el grupo de pacientes con prolactinomas, el 67.85% (n=19) fueron mujeres, donde todas manifestaron alteraciones del ciclo asociadas a galactorrea en un 84.21%. En los hombres el 100% fueron macroadenomas y todos los pacientes consultaron por síntomas compatibles con hipogonadismo. En pacientes con adenomas no funcionantes y lesiones no adenomatosas la cefalea y alteraciones en el campo visual se asociaron en un 68.42% de los casos. Dentro de las causas farmacológicas, el 71% consultó por alteraciones en el ciclo menstrual y galactorrea.

Conclusiones: el análisis de los niveles séricos de PRL puede contribuir a orientar el diagnóstico etiológico. Es fundamental que las determinaciones de PRL sean realizadas en las condiciones adecuadas para su correcta interpretación. Valores de PRL mayores a 100 ng/ml pueden vincularse a adenomas hipofisarios o causas farmacológicas mientras que prolactinas en rangos menores deben hacer sospechar otras etiologías. En adenomas hipofisarios se observó una correlación directamente proporcional entre tamaño tumoral y niveles séricos de prolactina. La presencia de cefalea y alteraciones del campo visual se asociaron en su mayoría a patologías de la región selar. Todos los pacientes con prolactinomas tuvieron alteraciones del eje gonadal manifestadas en irregularidad del ciclo o síntomas de hipogonadismo.

El correcto interrogatorio, examen físico e interpretación de los valores séricos de prolactina pueden orientar etiología y estudios complementarios para establecer un diagnóstico y tratamiento precisos en pacientes con hiperprolactinemias.

Palabras clave: prolactina, hiperprolactinemia, etiología, prolactinoma, fármacos.

Summary: Hyperprolactinemia is a common cause of endocrinological consultation related to multiple etiologies: physiological, pharmacological, and pathological of the sellar and suprasellar region.

Objectives: To analyze characteristics of a population of patients diagnosed with hyperprolactinemia by establishing a clinical, biochemical and etiological correlation.

Materials and Methods: A total of 68 medical records of patients diagnosed with hyperprolactinemia who consulted between 2010 and 2023 were analyzed, collecting history, clinical, biochemical and imaging manifestations from the population. A total of 49 cases were selected by establishing prolactin averages and reference ranges (PRL). Biochemical, clinical and etiological correlation was evaluated

Results: Of 49 patients, the mean age was 36 years (15-62 years) and 75.5% (n=37) were women. In 77.55% (n=38), the increase in PRL was associated with pathology of the sellar region, the most frequent being pituitary adenomas. Other etiologies were drug-induced hyperprolactinemia (14.8% (n=7), idiopathic hyperprolactinemia (6.12% (n=3) and one case of macroprolactin 2.04%. The mean serum prolactin value was 458.97 ng/mL (range 111.7-542 ng/mL) for microprolactinomas vs. 2138.8 ng/mL (range 108-13226) for macroprolactinomas. For non-functioning adenomas, the mean value was 112 ng/ml (range 33-330) vs. 57.15 ng/dl (range 37.3-77) for other non-adenomatous sellar lesions. Drug-induced hyperprolactinemias were associated with a mean value of 120.87 ng/ml (34.7-280.8) and idiopathic hyperprolactinemias with 86.5 ng/ml (68.9-118). One case of

hyperprolactinemia (73.8ng/ml) secondary to the presence of macroprolactin was detected. In the group of patients with prolactinomas, 67.85% (n=19) were women, all of whom manifested cycle alterations associated with galactorrhea in 84.21%. In men, 100% were macroadenomas and all patients consulted for symptoms compatible with hypogonadism. In patients with non-functioning adenomas and non-adenomatous lesions, headache and visual field alterations were associated in 68.42% of cases. Among the pharmacological causes, 71% consulted for alterations in the menstrual cycle and galactorrhea.

Conclusions: Analysis of serum PRL levels can help guide the etiological diagnosis. It is essential that PRL determinations are made under the appropriate conditions for their correct interpretation. PRL values greater than 100 ng/ml may be linked to pituitary adenomas or pharmacological causes, while prolactins in lower ranges should raise suspicion of other etiologies. In pituitary adenomas, a directly proportional correlation between tumor size and serum prolactin levels was observed. The presence of headache and visual field alterations were mostly associated with pathologies of the sellar region. All patients with prolactinomas had alterations of the gonadal axis manifested in cycle irregularity or symptoms of hypogonadism. Correct questioning, physical examination, and interpretation of serum prolactin values can guide etiology and complementary studies to establish an accurate diagnosis and treatment in patients with hyperprolactinemia.

Keywords: prolactin, hyperprolactinemia, etiology, prolactinoma, drugs.

INTRODUCCIÓN

La prolactina (PRL) es una hormona proteica sintetizada en células lactotropas de la adenohipófisis. Su secreción es estimulada por causas fisiológicas (embarazo, lactancia, ejercicio, sueño o stress), farmacológicas y patológicas (lesiones selares y supraselares). La regulación más potente sobre prolactina la da el tono inhibitorio dopaminérgico de neuronas hipotalámicas. Cualquier factor que disminuya el efecto dopamina desencadenará aumento de las concentraciones de prolactina. Son ejemplos de esta situación fármacos antagonistas dopaminérgicos o lesiones que comprometan el tallo hipofisario e impidan la llegada de dopamina por el sistema porta hacia células lactotropas, fenómeno conocido como efecto tallo.¹

En relación a los factores estimulantes de la liberación de PRL el más potente es el tono serotoninérgico. El estímulo mamario o torácico anterior aumenta las concentraciones de serotonina y en consecuencia las de PRL. El mismo efecto producen fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (antidepresivos tricíclicos y SIRS/Inhibidores de la Recaptación de Serotonina). Otros factores estimulantes son los estrógenos, TRH, Oxitocina, el VIP (Péptido Intestinal Vasoactivo) y la hormona antidiurética (ADH o vasopresina).

La hiperprolactinemia es una causa habitual de consulta endocrinológica relacionada a múltiples etiologías: fisiológicas, farmacológicas y patológicas. Entre las patologías más frecuentes se encuentran las que asientan en la región selar y supraselar, donde el mecanismo de aumento de prolactina puede darse por secreción autónoma (prolactinomas) o por efecto tallo. Los prolactinomas pueden subclasificarse en macro o microprolactinomas según superen o no 1 cm en su eje mayor. El efecto tallo se observa en adenomas hipofisarios, funcionantes, no funcionantes u otras lesiones que, por su tamaño, compriman el tallo hipofisario (aracnoidocel, quistes de la bolsa de Rathke, craneofaringiomas, tumores primarios del sistema nervioso central o metástasis).² Existen patologías infiltrativas que comprometen directamente el tallo como hipofisitis autoinmune que pueden manifestarse con hipopituitarismo e hiperprolactinemia.

OBJETIVOS

El objetivo del trabajo fue establecer una correlación entre rangos de prolactina, etiologías y manifestaciones clínicas con la finalidad de aportar una herramienta que permita abordar de forma más precisa los estudios complementarios a solicitar y el tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo. Se realizó el análisis retrospectivo de 68 historias clínicas de pacientes diagnosticados con hiperprolactinemia que consultaron entre 2010-2023. Los criterios de inclusión fueron pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años, cuyos datos en las historias clínicas estuvieran completos. Un total de 49 historias clínicas fueron seleccionadas para el estudio. Se recabaron antecedentes personales, manifestaciones clínicas, incluidas la presencia de galactorrea, oligomenorrea/amenorrea, síntomas de hipogonadismo masculino y síntomas compatibles con efecto de masa en la región selar (cefalea, alteraciones del campo visual). La concentración de Prolactina se expresó en ng/dl. Para su correcta interpretación, las determinaciones de PRL fueron realizadas bajo condiciones adecuadas, en fase folicular temprana o amenorrea, evitando estímulos de la región torácica o mamaria, así como actividad física vigorosa y sin mantener relaciones sexuales en las últimas 48 horas. Los pacientes permanecieron en reposo durante 20 minutos previo a la extracción sanguínea. Para pacientes con PRL > 470 ng/dl (límite superior de detección para el método) se realizó determinación de PRL por dilución. La macroprolactina fue confirmada con la precipitación en polietilenglicol (PEG). La evaluación bioquímica se completó con la solicitud del perfil tiroideo (TSH y T4 libre), eje gonadal (FSH, LH, Estradiol) y dosaje de IGF1 (según correspondiera). La evaluación de la patología de la región selar, se realizó mediante la solicitud de resonancia magnética con contraste endovenoso. En pacientes que presentaban lesiones compatibles con macroadenomas se completó valoración con campo visual computarizado (CVC) y Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) según disponibilidad. Finalmente se analizó la población, estableciendo promedios y rangos de referencia de prolactina (PRL) y su correlación con la clínica y la etiología, estableciendo relaciones porcentuales de cada variable.

RESULTADOS

Del total de 49 pacientes, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 36 años (15-62 años) y el 75.5% (n=37) fueron mujeres. En un 77.55% (n=38) el aumento de PRL se asoció a patología de la región selar, siendo la más frecuente los adenomas hipofisarios. Otras etiologías detectadas fueron las hiperprolactinemias inducidas por fármacos 14.8% (n=7), idiopáticas 6.12% (n=3) y un caso de macroprolactina 2.04%. (Grafico 1 Etiologías)

El valor promedio de prolactina sérica fue de 458.97 ng/ml (rango 111.7-542 ng/ml) para microprolactinomas Vs. 2138.8 ng/ml (rango

108-13226) para macroprolactinomas. Para adenomas no funcionantes el valor promedio fue de 112 ng/ml (rango 33-330) Vs. 57.15 ng/dl (rango 37.3-77) para otras lesiones selares no adenomatosas. Las hiperprolactinemias inducidas por fármacos

se relacionaron a valor promedio de 120.87 ng/ml (34.7-280.8) y las idiopáticas 86.5 ng/ml (68.9-118). Se detectó un caso de hiperprolactinemia (73.8ng/ml) secundaria a la presencia de macroprolactina. (Gráfico 2 PRL Promedio).

Figura 1. Gráfico donde se observa la distribución en porcentaje de las diferentes etiologías de hiperprolactinemia en la población de pacientes analizada (n=49).

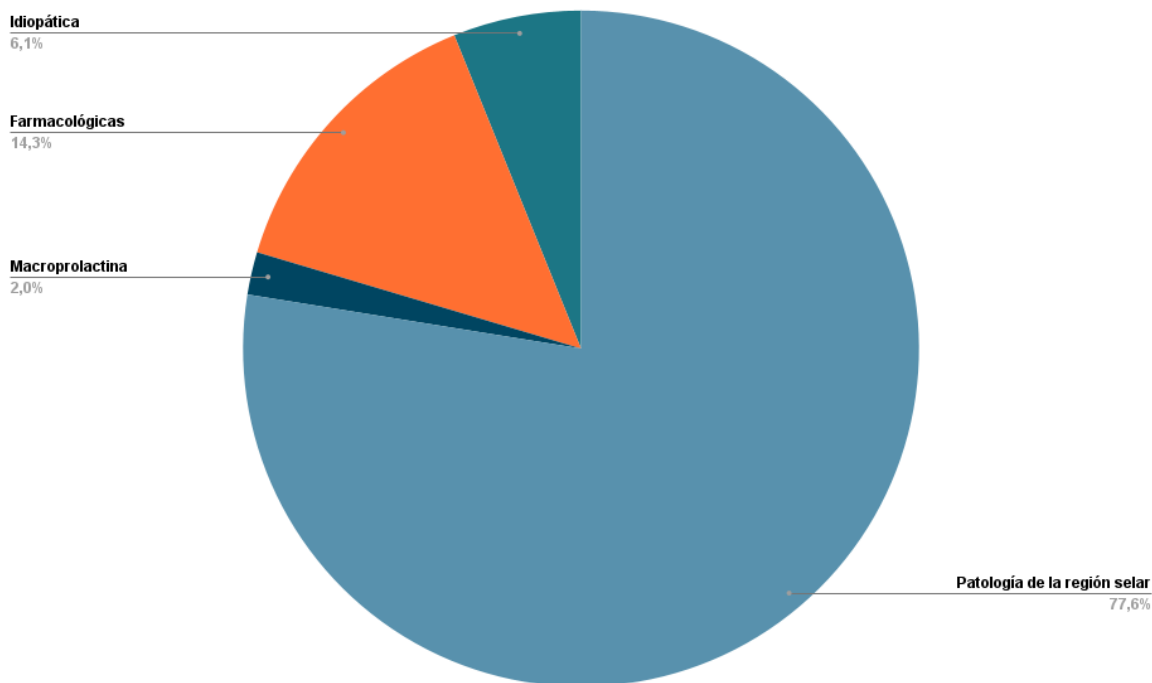
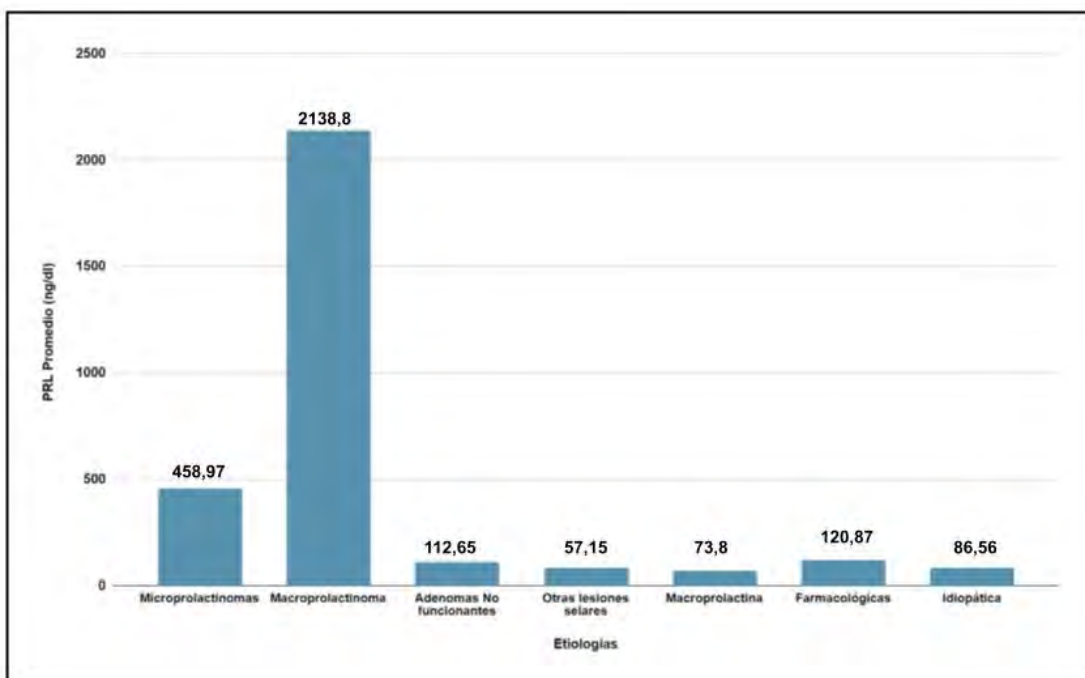


Figura 2. Gráfico de barra donde se observa la correlación de los valores de PRL promedio con las diferentes etiologías en la población de pacientes analizada (n=49).



En el grupo de pacientes con prolactinomas, el 67.85% (n=19) fueron mujeres, con macroadenomas (68,42%), donde todas manifestaron alteraciones del ciclo (oligomenorrea o amenorreas) asociadas a galactorrea en un 84.21%. En los hombres el 100% fueron macroadenomas y todos los pacientes consultaron por síntomas compatibles con hipogonadismo confirmado luego en las determinaciones de laboratorio. (Tabla 1 Adenomas Prolactínicos)

En el grupo de pacientes con lesiones selares, incluyendo adenomas no funcionantes y lesiones no adenomatosas la cefalea y alteraciones en el campo visual se asociaron en un 68.42% de los casos. Dentro de las causas farmacológicas, el 71% (n= 5) consulto por alteraciones en el ciclo menstrual y galactorrea, los antipsicóticos fueron los más frecuentes, especialmente la risperidona. La galactorrea estuvo presente en el 30.6% de los pacientes, de estos, la mayoría eran adenomas prolactínicos (60%), pero también se vio relacionada a hiperprolactinemia inducida por fármacos (20%) y por efecto tallo (13.3%). En esta población analizada, no se encontraron adenomas co-secretores con IGF-1.

DISCUSIÓN

El análisis de pacientes con hiperprolactinemia permitió establecer relación entre niveles de prolactina y diferentes variables. El rango etario de la población corresponde a pacientes jóvenes menores de 60 años en su mayoría mujeres. Esta variable puede interpretarse por el impacto de la prolactina sobre el eje gonadal generando alteraciones del ciclo o la mayor frecuencia de galactorrea en mujeres que motive mayor porcentaje de consultas y diagnósticos.

Es importante recordar que hiperprolactinemia no es sinónimo de galactorrea así como tampoco toda galactorrea se asocia a aumento de la prolactina. La expresión de galactorrea depende de la capacidad de respuesta de la glándula mamaria a los niveles de prolactina. Puede haber galactorrea con niveles normales de prolactina por tal motivo, la presencia de galactorrea, debe incluir el estudio bioquímico y descartar patología mamaria.³ La mama masculina presenta menor desarrollo y es poco frecuente observar galactorrea aún en presencia de altas concentraciones de prolactina. En cuanto a la ginecomastia se relaciona más a estados de hipogonadismo que a aumento de las concentraciones de PRL.

En la población analizada la presencia de galactorrea se asoció con adenomas hipofisarios funcionantes, no funcionantes y causas farmacológicas correlacionando con niveles de prolactina mayores a 100 ng/dl. Por otro lado todos los pacientes que cursaron con galactorrea fueron mujeres.

Las alteraciones del ciclo como oligomenorrea y amenorrea, demostraron ser un predictor de hiperprolactinemia mucho más sensible que la presencia de galactorrea. Se observaron en contexto de hiperprolactinemia asociada a diferentes etiologías y aun en presencia de concentraciones inferiores a 100 ng /dl.^{3,4}

El mecanismo fisiopatológico radica en la inhibición dada por PRL sobre la pulsatilidad GnRH que desencadena disminución de LH/FSH e hipogonadismo normo o hipogonadotrófico. Este efecto inhibitorio estaría mediado por PRL sobre neuronas Kiss con disminución de la liberación de Kispeptinas y menor pulsatilidad GnRh.⁵

En el eje gonadal femenino la disminución de

Tabla 1. Características de la población con adenomas prolactínicos (n=28).

Adenomas Prolactínicos n=28		
	Mujeres	Hombres
Microprolactinomas	6	-
Macroprolactinomas	13	9
Total	19	9
Síntomas	n= 16 Galactorrea/Oligomenorrea n=3 Oligomenorrea	n= 9 Hipogonadismo

gonadotrofinas tendrá como consecuencia efecto anovulatorio e hipostrogenismo con menor trofismo endometrial, oligomenorrea o amenorrea, infertilidad y reducción de la masa ósea (osteopenia u osteoporosis).

En hombres el hipogonadismo puede manifestarse con infertilidad y/o signos y síntomas compatibles como disfunción eréctil, astenia, ginecomastia y/o fracturas por osteoporosis.

Algunos de estos síntomas fueron motivos de consulta en la población analizada de pacientes con hiperprolactinemia en los cuales se diagnosticaron adenomas hipofisarios. En tumores secretores de prolactina el mecanismo de hipogonadismo puede ser dual, secundario a hiperprolactinemia o compresivo local por el tamaño tumoral.^{5,6}

Debe pensarse en hiperprolactinemia y prolactinoma como causa de hipogonadismo masculino y estudiar no solo el eje gonadal sino también el prolactinico y resolver la causa.

Valores promedio de PRL mayores a 100 ng/dl correlacionaron con tumores hipofisarios funcionantes y causas farmacológicas. Los prolactinomas pueden secretar solo PRL o ser co-secretores de otras hormonas como somatotrofina (GH/STH) dado que las poblaciones celulares comparten el mismo origen embriológico.⁷ Ante el diagnóstico de tumor secretor de prolactina es fundamental estudiar toda la reserva hipofisaria, ya sea para descartar co-secreción o demostrar insuficiencia de otros ejes por compresión local o efecto tallo.

En prolactinomas las concentraciones de PRL suelen ser directamente proporcionales al tamaño tumoral detectándose mayores concentraciones en macroprolactinomas (adenomas mayores de 1 cm) que en microprolactinomas (adenomas menores a 1 cm).

Cuando los niveles de prolactina superan los 5000 ng/dl puede observarse saturación del método de medición denominado efecto Hook o gancho. En este caso el exceso de hormona satura la unión a anticuerpos impidiendo la correcta formación del sándwich, como consecuencia se pierde antígeno en el lavado y las cifras absolutas de PRL son subestimadas. Para superar esta dificultad debe solicitarse prolactina con dilución, esto permite determinar valores absolutos y conocer de donde parte el paciente para poder controlar respuesta en sucesivas determinaciones una vez iniciado el tratamiento farmacológico del prolactinoma.^{6,8}

En la población de pacientes analizada los macroprolactinomas se asociaron a niveles séricos de prolactina mayores a 10000 ng/dl. En estos casos esta cifra absoluta pudo determinarse mediante la dilución de la muestra para superar el efecto Hook.

Los niveles séricos de prolactina suelen ser directamente proporcionales al tamaño tumoral a

excepción de tumores pobremente celulares o con gran componente quístico, los cuales fueron descritos en nuestra serie de pacientes asociados a niveles de prolactina menores a los que producen tumores sólidos del mismo tamaño.

La resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro con foco selar y con gadolinio es el método imagenológico de elección para visualizar la presencia de patología hipofisaria o supraselar y debe solicitarse cada vez que se haya sospecha clínica y confirmación bioquímica de la misma. En caso de manifestación de escotomas o detección de lesiones que comprimen el quiasma óptico debe asociarse campo visual computarizado o tomografía de coherencia óptica.^{1,9}

Es importante considerar la presencia de adenomas no funcionantes u otras lesiones pituitarias clínicamente silentes descritas en alrededor del 10 % de las RMN realizadas, que pueden no corresponder a un prolactinoma, incluso en presencia de un nivel sérico alterado de prolactina. En estos casos debe sospecharse hiperprolactinemia por efecto tallo.^{10,11}

Una vez confirmado el tumor secretor de prolactina la primera indicación de tratamiento es farmacológico, con agonistas dopaminérgicos como la cabergolina. Iniciando con dosis de 0.5 mg/ semana puede titularse hasta dosis máxima de 3 o 4 mg/ semana según el tamaño tumoral y la capacidad de respuesta.^{1,3} Los agonistas dopaminérgicos tienen la capacidad de reducir las concentraciones de PRL y también el tamaño tumoral y estas dos condiciones representan los objetivos de tratamiento a lograr.^{10,11}

Toda PRL mayor a 100 no siempre es tumoral y debe pensarse en la causa farmacológica.¹ La hiperprolactinemia inducida por drogas es la causa más frecuente de hiperprolactinemia no fisiológica.¹²

No hay un nivel de prolactina que pueda diferenciar un tumor lactotropo de una hiperprolactinemia por fármacos, aunque un valor > 200 ng/ml es sugestivo de macroprolactinoma. Dentro del grupo de fármacos, los antipsicóticos, son los que más frecuentemente aumentan los valores de prolactina.^{13,14}

Los fármacos con actividad sobre las vías aminérgicas del sistema nervioso central se relacionan a hiperprolactinemia, siendo los neurolepticos (haloperidol, fenotiazinas, risperidona, etc.) y los antidepressivos (amitriptilina) la causa más común de hiperprolactinemia farmacológica. El efecto es mediante el antagonismo del tono dopaminérgico.¹⁵

El verapamilo, la heroína y la morfina producen una inhibición de la síntesis hipotalámica de dopamina, con el consecuente aumento de la prolactina. Drogas como los opiáceos, la fluoxetina, IMAO y los antidepressivos tricíclicos producen hiperprolactinemia al inhibir la recaptación de serotonina.¹⁶

El grado de hiperprolactinemia varía según el tipo de fármaco y su impacto sobre la regulación del eje prolactínico. El rango de hiperprolactinemia secundaria a drogas varía entre 25 a 100 ng/ml, aunque pueden observarse niveles > 100 ng/ml en especial con los neurolépticos (risperidona, haloperidol, clorpromazina) y los antieméticos (metoclopramida y domperidona). Es poco probable que exceda los 150 ng/ml aunque, en determinados casos sus valores pueden alcanzar los 250 ng/ml.¹²⁻¹⁴ Son ejemplos de estas situaciones las butirofenonas y fenotiazinas que pueden inducir aumento de prolactina en el 50 al 90 % de los pacientes tratados, y la risperidona que la provoca en el 70-100% de los casos donde se han descripto niveles séricos de prolactina incluso mayores a 300 ng/ml.¹⁷

En nuestra población de pacientes analizada las hiperprolactinemias inducidas por fármacos se asociaron a valor promedio de prolactina de 120.87 ng/ml (rango 34.7-280.8) correlacionando con lo descripto en la literatura. (Tabla 2 Fármacos)

Otros fármacos involucrados en el aumento de la secreción de PRL son los estrógenos, los cuales actúan aumentando la transcripción del gen de la hormona, por tal motivo las hiperprolactinemias en contexto de uso de anticonceptivos orales (ACO) estrogénicos deben reevaluarse a no menos de 3 meses de suspensión del efecto estrogénico. Ante prolactinas elevadas bajo consumo de ACO la primer etiología a interpretar es farmacológica y no debe avanzarse con estudios imagenológicos hasta no corroborar la medición en condiciones correctas.

Según las guías del manejo de la hiperprolactinemia no deberían realizarse determinaciones de prolactina sérica en individuos en tratamiento con psicotrópicos, salvo que exista clínica sospechosa

de hiperprolactinemia. No obstante, en un paciente con hiperprolactinemia en tratamiento con psicótropicos sólo se llevarán a cabo ulteriores estudios (hormonales y de imagen), si presenta manifestaciones clínicas sospechosas de hiperprolactinemia y si las concentraciones séricas de prolactina son superiores a seis veces el valor normal.^{2,3}

En cuanto al enfoque terapéutico del paciente con hiperprolactinemia inducida por psicofármacos, debe ser realizado en forma conjunta entre el psiquiatra y el endocrinólogo. Conocer un nivel previo de prolactina y la historia ginecológica (ciclos regulares) o andrológica (función sexual) del paciente pre-tratamiento es relevante y ayudará en la toma de decisiones.

La primera opción sería la suspensión del fármaco, siempre que sea posible, repitiendo la determinación de prolactina a los 2-4 días de la retirada del fármaco. Si la droga no puede suspenderse o reemplazarse por otro fármaco y la presencia de hiperprolactinemia no fue coincidente con el inicio del tratamiento, será recomendable obtener una RMN de la región selar. Los pacientes con **hiperprolactinemia asintomática** requieren simplemente monitoreo clínico y de laboratorio periódicos evaluando la aparición de síntomas relativos a la misma. Esta conducta debe replantearse en el caso de una mujer en edad fértil con deseo de embarazo dado que el exceso de prolactina, aunque sea leve, puede ser causa de infertilidad.¹⁸

Para los **pacientes que presenten síntomas** se pueden tener en cuenta varias conductas. Una sería la de disminuir la dosis del antipsicótico o cambiar por otro antipsicótico con menor impacto sobre la prolactina, como es el caso de la quetiapina. Aplicar estas modificaciones es difícil de llevar a cabo si el paciente se encuentra bajo buen control con

Tabla 2. Fármacos más frecuentemente asociados con hiperprolactinemia en la población de pacientes analizada.

Fármacos asociados a hiperprolactinemia en nuestra población		
Antipsicóticos	Típicos o Clásicos	Haloperidol Levomepromazina Prometazina
	Atípicos	Risperidona Clozapina
Antidepresivos	Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina	Venlafaxina
	Inhibidores de la recaptación de serotonina	Sertralina

su tratamiento psiquiátrico de base. El agregado de un agonista dopaminérgico como la cabergolina no sería recomendado por el riesgo de agravar cuadros psicóticos aunque podría considerarse en dosis bajas, sólo en casos seleccionados como deseo de fertilidad y en pacientes psicóticos con macroprolactinomas.^{19,20}

En pacientes que estén muy bien controlados psiquiátricamente y presenten hiperprolactinemia asociada a hipogonadismo o baja densidad mineral ósea, se propone el tratamiento con terapia de reemplazo hormonal (ACO o testosterona), con adecuada suplementación de calcio y vitamina D.⁴ En presencia de osteoporosis o fracturas deberá considerarse el tratamiento osteoactivo con bifosfonatos. Si bien no fue un objetivo de este trabajo debería considerarse la evaluación de la masa ósea en todos los pacientes con hipogonadismo en contexto de hiperprolactinemia.^{4,17,21}

Macroprolactina

La prolactina circula en forma monomérica (23Kda), dimérica o Big Prolactin (50 KDa) y polimérica o Big-Big Prolactin (150 KDa). Las formas diméricas y poliméricas se denominan macroprolactinas y esta discutida su actividad biológica, aunque algunos autores describen que pequeños fragmentos desprendidos de estas grandes moléculas podrían conservar cierta actividad biológica.

Los ensayos de medición de prolactina detectan todas las isoformas pudiendo arrojar estados hiperprolactinémicos en pacientes con aumentos de las isoformas de alto peso molecular. En esta situación es fundamental el correcto interrogatorio y examen físico ya que dada la falta de actividad biológica de estas moléculas la hiperprolactinemia no tendrá manifestaciones clínicas asociadas. Esto debe hacer sospechar macroprolactinemia como diagnóstico etiológico.²²

Para confirmar dicha sospecha se debe solicitar la medición de prolactina post precipitación en polietilenglicol (PEG). Este método permite que las isoformas de alto peso molecular precipiten y se mida el porcentaje de recuperación de prolactina monomérica o nativa (con actividad biológica). Si el porcentaje de recuperación es menor al 30% se interpreta como macroprolactinemia, mientras que si el porcentaje supera el 60% de recuperación corresponde a prolactina nativa. Cuanto más

macroprolactina tenga la muestra menor porcentaje de recuperación habrá.

Hay una zona gris del método cuando la recuperación oscila entre el 30 y 60% que no permitirá definir con claridad. Si bien en la población de pacientes analizada hubo un solo caso de hiperprolactinemia asociada a macroprolactina es una entidad que debe tenerse en cuenta sobretudo en pacientes asintomáticos.

CONCLUSIONES

En contexto de hiperprolactinemia la magnitud de la elevación de la prolactina (PRL), puede orientar la etiología y el abordaje de los pacientes.

Es importante considerar la correcta medición de PRL en fase folicular y respetando las pautas de preparación para evitar falsos positivos. Por otra parte, deben considerarse situaciones particulares que interfieran con los métodos de medición como el Efecto Hook y las isoformas de alto peso molecular o macroprolactinas.

Valores de PRL mayores a 100 ng/ml pueden vincularse a patologías de la región selar o causas farmacológicas. Antes la sospecha de etiología tumoral debe solicitarse siempre una valoración completa de la reserva hipofisaria y RMN de gadolinio con foco selar.

Las alteraciones del ciclo femenino y signos de hipogonadismo son indicadores de evaluación del eje prolactinico y demostraron ser mas sensibles que la presencia de galactorrea para detectar hiperprolactinemia.

Respecto a los adenomas prolactinicos fue llamativo el hallazgo de mayor porcentaje de macroprolactinomas en mujeres respecto a lo descrito en la literatura. Esta relación podría vincularse al bajo número de pacientes en la población analizada. Si bien los niveles más altos de PRL se observan en prolactinomas también debe considerarse otras entidades (fisiológicas, fármacos, macroprolactinemia) o la coexistencia de varias etiologías.

El correcto interrogatorio y examen físico permite orientar situaciones en las cuales deba evaluarse el eje prolactinico. Las condiciones de toma de muestra son fundamentales y los niveles séricos de PRL demostraron ser una herramienta importante para orientar la solicitud de estudios complementarios precisos que lleven al diagnóstico certero y tratamiento oportuno en cada paciente.

Referencias

1. Melmed, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guidelin. JCEM 2011. 96:273-288.
2. George A. Scangas. Edward R. Laws Jr. Pituitary incidentalomas. Pituitary (2014) 17:486-491 DOI 10.1007/s11102-013-0517-x.
3. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García- Agulló D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. Endocrinología y Nutrición, 2013. 60(6): 308-319.
4. Bozza L, Belardo A. Manejo de la hiperprolactinemia en la mujer. Revista SAEGR- Volumen XXII-N°1- abril 2015 :51-57.
5. Abbara A Clarke S Nesbitt A. Ali S. Comninou A Hatfield E. Martin N. Sam A. Meeran K Dhillo W. Interpretation of serum gonadotropin levels in hyperprolactinemia. Neuroendocrinology (2018).
6. Saleem M, martin H, Coates P. Prolactin Biology and laboratory Measurement: an Update on Physiology and Current Analytical issues. Clin Biochem Rev 2018; 39: 3-16.
7. Shlomo Melmed. Pathogenesis of Pituitary Tumors. Nature Reviews Endocrinology. Vol7 2001.257-266.
8. Andrea Glezer and Marcello D. Bronstein. Approach to the Patient with Persistent Hyperprolactinemia and Negative Sellar Imaging. J Clin Endocrinol Metab, July 2012, 97(7):2211-2216.
9. Bronstein M, Glezer A. Prolactinomas. Endocrinol Metab Clin N Am 44 (2015) 71-78.
10. Mark E. Molitch. Management of Incidentally Found Non-functional Pituitary Tumors” Neurosurgery. Clin N Am 23 (2012) 543-553.
11. Vilar L, Freitas Vilar C, Iyra R, Freitas MDC. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. Neuroendocrinology 2019; 109: 7-19.
12. Fleseriu M. Drugs and pituitary function. Melmed S, The Pituitary.4th ed. Academic Press, San Diego, 2017, p 383-96.
13. Danilowicz K, Mana D, Rizzo L. Impacto de la Prolactina en psiquiatría. Separata Montpellier 2021-Vol 29 N°6; 1-36.
14. Molitch ME. Drugs and Prolactin. Pituitary 2008; 11:209-18
15. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. CNS Drugs 2014; 28:421-53.
16. Sosa-Eroza E, Cuevas-Ramos D, Domínguez B, Espinosa-Cárdenas E et al. Prolactinoma and hyperprolactinemia. Positioning of the SMNE. Rev mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10 (supl1): 45-69.
17. Calarge CA, Mills JA, Ziegler EE, Schlechte JA. Calcium and vitamin D Supplementation in Boys with Risperidone-induced Hyperprolactinemia: A Randomized, Placebo- Controlled Pilot study. J Chil Adolesc Psychopharmacol 2018; 28: 145-50.
18. Cavallaro R, Cocchio F, Angelone SM, Lattuada E, Smeraldi E. cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. J Clin Psychiatry 2004; 65: 187-90.
19. Tollin R. Use of the dopamine agonist bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. J Endocrinol Invest 2000; 23: 765-70.
20. Montejó AL, Arango C, Bernardo M, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. Front neuroendocrinol 2017; 45: 25-34.
21. F Donadio , A Barbieri, R Angioni, G Mantovani, P Beck-Pecoz, A Spada, A G Lania. Patients with Macroprolactinemia: Clinical and radiological features. Eur J Clin Invest (2007) 37: 552-557.
22. Petersenn S. biochemical diagnosis in prolactinomas: some caveats. Pituitary2019 Dec 23. Doi:10.1007/s11102-019-01024-z.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.

Salud ósea y estilo de vida en la mujer adulta

Bone Health and lifestyle in adult women

Dra. Luciana M. Soria.

Médica Especialista en Endocrinología. Trabajadora Independiente. San Carlos de Bariloche, Argentina.

Correspondencia: Dra. Luciana M. Soria. E-mail: dra.luciana.soria@gmail.com

Resumen

La salud ósea depende de múltiples factores individuales, algunos de los cuales son modificables.

El rol de la alimentación y la actividad física en la salud esquelética ha sido bien estudiado. Sin embargo, ha surgido en los últimos años un amplio campo de estudio en relación a la suplementación de nutrientes, los efectos del estrés, la inflamación crónica, la alteración de la microbiota, y su impacto en la densidad mineral ósea (DMO). Estos factores han demostrado ser de creciente importancia en la salud del tejido óseo y representan un desafío en el abordaje integral del paciente.

Un estilo de vida apropiado ha mostrado ser fundamental en la adquisición de masa ósea desde la vida temprana y la adolescencia, tomando un rol importante en el pico de masa ósea y consecuentemente en la salud esquelética en la vida adulta.

En esta revisión describiremos los aspectos más determinantes en la salud ósea de la mujer adulta en relación a su estilo de vida y factores modificables que la condicionan.

Palabras Claves: vitamina D, microbiota, ejercicio, alimentación, estrés, inflamación.

Abstract

Bone health depends on multiple individual factors, some of which are modifiable.

The role of diet and physical activity in skeletal health has been deeply studied. However, a wide research field has emerged in relation to nutrients supplementation, the effects of stress, chronic inflammation, disturbance of the microbiota, and their impact on bone mineral density (BMD). These factors represent a challenge in the integrative approach of the patient.

An appropriate lifestyle has shown to be essential in the acquisition of bone mass during early life and adolescence, taking an important role in the bone mass peak and consequently in skeletal health during adult life.

In this review we will describe the most determining aspects in the bone health of adult women in relation to their lifestyle and modifiable factors that condition it.

Key Words: vitamin D, microbiota, exercise, diet, stress, inflammation.

INTRODUCCIÓN

El estilo de vida actual y la necesidad del ser humano de adaptarse a los estándares de productividad modernos, dejan al descubierto una problemática de salud en permanente aumento. Se trata del impacto negativo de factores modificables como la alimentación rica en ultraprocesados, el sedentarismo, y el estrés crónico.

Se ha visto una clara asociación entre el estilo de vida moderno y la reducción de la calidad ósea con el consiguiente crecimiento exponencial del riesgo de fracturas en mujeres adultas, en especial luego de la menopausia.

Si bien los factores relacionados con la reducción de la DMO son múltiples, no podemos dejar de lado el rol decisivo que toman los hábitos de vida.

Los factores genéticos, parecen ser responsables de un 60% a un 80% de la masa ósea en el adulto¹. Sin embargo, es muy importante la contribución de los factores modificables antes mencionados.

La historia de la DMO y los hábitos: la clave es remontarse a la adolescencia y la adultez temprana.

La fortaleza del tejido óseo depende de muchos factores. Son importantes su masa mineral, su geometría y volumen, el espesor del hueso cortical, así como su estructura trabecular².

La infancia y la adolescencia son periodos críticos en la adquisición de masa ósea. En las mujeres particularmente, un 40 a un 50% del total de la masa ósea se adquiere en los años tempranos de su adolescencia¹.

Antes de la menarca, el crecimiento esquelético ocurre gracias a la influencia de la hormona de crecimiento y los IGFs (factores de crecimiento insulino-símiles), entre otros factores. Luego de la menarca, los estrógenos estimulan una rápida mineralización ósea, y determinan el desarrollo esquelético por los siguientes 10 años. Se estima que las mujeres llegan a un tercio de su pico de DMO a los 4 años de ocurrida la menarca².

Según diversos autores, el pico de masa ósea se produce entre los 25 y los 35 años²⁻⁴.

La densidad mineral se mantiene estable en la mayoría de las mujeres adultas hasta una edad en torno a los 40 años¹. En este periodo el impacto del estilo de vida en la DMO es importante².

Luego de este período comienza una pérdida fisiológica de densidad mineral, cuya velocidad está condicionada por factores modificables, como los hábitos, y no modificables como el origen étnico y los determinantes genéticos².

Desde los 40 años hasta la menopausia, la pérdida fisiológica de hueso cortical es del 0.3 al 0.5% y del

hueso trabecular del 3% en vértebras y del 0.5% en fémur proximal por año^{2,5}. Luego de la menopausia este proceso de pérdida se acelera un 2% a 3% por año^{1,2}.

El acelere en la pérdida de matriz ósea, puede producir adelgazamiento del hueso trabecular y aumento de la porosidad cortical, generando fragilidad del tejido óseo¹.

Como lo vemos, más allá de las particularidades de la historia natural de la masa ósea, ésta puede alterarse en cualquier momento de la vida. Es por ello que cuanto más tempranamente se introduzcan medidas que favorezcan un estilo de vida saludable en pro de una mejor calidad ósea, mayor será su impacto sobre la salud esquelética^{4,6}.

Por su parte, una adquisición subóptima de masa ósea a edades tempranas contribuirá a una mayor fragilidad y riesgo de osteoporosis posteriormente⁽⁴⁾. Se estima que un aumento de un 10% del total de la masa ósea durante la adolescencia y la edad adulta temprana podrían potencialmente reducir a la mitad el riesgo de fractura osteoporótica en la adultez tardía⁶.

Aun así, cuando el primer contacto con el agente de salud se produce en la postmenopausia, las medidas del estilo de vida constituyen también un pilar para prevenir o minimizar la pérdida de masa ósea y el riesgo de fracturas. Todas las mujeres postmenopáusicas deberían recibir asesoramiento en cuanto a hábitos saludables independientemente de su DMO actual⁷.

Debemos tener en cuenta además que a medida que se prolonga la expectativa de vida, las mujeres viven más años de menopausia, y por ende la reducción de la masa ósea que llegan a experimentar puede ser mayor. Hoy en día, al menos un tercio de la vida de la mujer promedio se vive en menopausia⁸.

Dieta y aspectos nutricionales: "Que el alimento sea tu medicina" (Hipócrates).

Sabemos que la alimentación es uno de los factores modificables más importantes en materia de mantenimiento de la salud y prevención de enfermedades. La salud ósea no es la excepción a esta regla.

Para elaborar estrategias en la prevención es importante determinar cuál es el rol de la composición de la dieta, los macronutrientes y micronutrientes, así como los componentes bioactivos contenidos en los alimentos⁹.

1. Calcio

El calcio es un nutriente requerido para el crecimiento y desarrollo normal del esqueleto⁹. Es un

importante componente del hueso, que conforma un 30 a un 35% de su masa, y es responsable en gran parte de la fortaleza y resistencia esqueléticas¹⁰.

Una ingesta adecuada de calcio es vital para lograr un pico de masa ósea óptimo y puede modificar la pérdida de DMO asociada con la edad^{9,11}.

En el estudio Women's Health Initiative (WHI), un grupo de mujeres recibió suplementos diarios de calcio de 1000mg además de la ingesta dietética de calcio recomendada de 1100mg/día, incorporando así un total de aproximadamente 2000mg diarios de calcio. En estas mujeres se detectó un aumento del riesgo de litiasis renal de un 17%, pero no se encontró asociación con mayor riesgo cardiovascular^{7,12}. Un posterior metaanálisis evaluó el riesgo cardiovascular asociado con ingestas de 2000 a 2500mg diarios de calcio, sin encontrarse aumento del riesgo cardiovascular en adultos saludables^{7,13}.

En ausencia de pruebas que sugieran que dosis altas diarias de calcio sean beneficiosas, se ha recomendado una ingesta de calcio diaria de 1200mg en mujeres adultas tanto en aquellas que tienen diagnóstico de osteoporosis como en las que no^{7,12, 13,14}. Las guías internacionales convergen en recomendar un aporte diario de calcio para las mujeres adultas de entre 1000 y 1200mg^{7, 14,15,16}.

Los resultados observados en el estudio WHI, nos alertan sobre la importancia de tener en cuenta la ingesta dietética de calcio antes de sugerir la suplementación. Se recomienda que los pacientes con bajo contenido de calcio en su dieta, aumenten su ingesta consumiendo alimentos ricos en este nutriente o que se considere la suplementación¹⁴.

A nivel poblacional, algunos países de América Latina parecen no tener buen aporte de calcio por la alimentación. En un estudio que analizó bases de datos sobre contenido de calcio en la dieta promedio en adultos de más de 150 países del mundo, Argentina, Brasil y Bolivia entraron en una categoría de baja ingesta de calcio (400 a 600mg por día)¹⁰.

Podemos decir que el aporte adecuado de calcio, no solo es importante para la formación de matriz ósea per sé, sino que parece tener también un efecto fundamental en el impacto óseo de otros cambios relacionados con el estilo de vida. Tal es así, que algunos autores sugieren que el efecto de la actividad física sobre la DMO podría ser positivo solo si la ingesta diaria de calcio es mayor de 1000mg/día⁶.

Más allá de la cantidad de calcio ingerido en la dieta, la biodisponibilidad y absorción de dicho nutriente es un factor determinante. Por ello, se hace necesario identificar aquellos componentes de los alimentos que puedan influir positivamente en este punto¹⁷.

El calcio en los alimentos puede encontrarse en forma de sales de calcio o bien asociado a otras sustancias, formando complejos de calcio. Para que pueda absorberse correctamente, debe antes liberarse y convertirse en una forma soluble (calcio iónico). Una vez ocurrido esto, se absorbe por dos posibles vías: transcelular (dependiente de vitamina D) y paracelular (dependiente de la concentración de calcio)⁹.

En cuanto a las fuentes de calcio de la dieta, sabemos que los lácteos son alimentos ricos en este nutriente. Sin embargo, algunos estudios han planteado controversias acerca de la relación entre la ingesta de lácteos y la reducción del riesgo de fractura, no pudiéndose hasta hoy afirmar que a mayor ingesta de productos lácteos se produzca una reducción de riesgo de fracturas¹⁸.

Un grupo de estudio de la Universidad de Harvard, publicó una revisión sobre el impacto de la ingesta de lácteos en distintos aspectos de la salud. Encontraron que paradójicamente, en países en los que el promedio de ingesta de lácteos es alto, también existe una tendencia a tener un mayor riesgo de fractura. Los autores aclaran que lógicamente puede no haber una correlación causal en este hallazgo ya que existen otros determinantes como el déficit de vitamina D y los factores étnicos de las poblaciones estudiadas. Sin embargo, pudieron concluir que un bajo consumo de lácteos y un riesgo bajo de fractura osteoporótica son compatibles⁽¹⁸⁾. Esta conclusión abre las puertas a la necesidad de continuar investigando las recomendaciones alimentarias en relación a las mejores fuentes de calcio para reducir el riesgo de fracturas.

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, en sus recomendaciones menciona a las crucíferas (como brócoli, coliflor y coles) como alimentos con gran biodisponibilidad de calcio. Las legumbres, por su parte, poseen una menor biodisponibilidad pero aun así son consideradas buenas fuentes de dicho nutriente¹⁹. Otras recomendaciones son el tofu, las algas en pequeñas cantidades, las frutas disecadas, los frutos secos y las semillas de sésamo^{19,20}. Tabla 1.

2. Vitamina D

La vitamina D juega un rol muy importante en la absorción del calcio y en la salud ósea. También influye en la fuerza muscular y en la reducción del riesgo de caídas, contribuyendo a un menor riesgo de fracturas cuando existe fragilidad ósea^{14,15}.

Las recomendaciones actuales, sugieren un aporte de al menos 1000UI de VD por día para adultos mayores de 50 años¹⁴.

Tabla 1. Cantidad de calcio en distintos alimentos y su fracción absorbible.

ALIMENTO	Contenido de calcio (en mg) por cada 100gr de alimento	Fracción absorbible (%)	Cantidad de calcio absorbida (en mg) por cada 100mg de alimento
Leche de vaca	125	30	37,5
Garbanzos	105	17	17,8
Espinaca cruda	100	5	5
Porotos blancos	102,7	17	17,4
Brócoli	49,2	52,6	25,8
Kale	72,3	58,8	42,5
Tofu	204,7	31	63,4
Almendras	285,7	21,2	60,5
Semillas de sésamo	132,1	20,8	27,4
Coliflor	27,4	68,6	18,7
Repollo	33,3	64,9	21,6

Existen algunos factores que pueden influir en el status de la vitamina D y aumentar los requerimientos diarios, como por ejemplo la obesidad y la malabsorción^{14, 21}.

3. Proteínas

La matriz ósea está compuesta por un 33% de proteínas⁶. Diversos estudios han intentado dilucidar si la ingesta proteica tiene un rol positivo o negativo sobre el hueso. Sin embargo, en parte debido a la heterogeneidad del aporte de calcio en las poblaciones estudiadas, ha sido difícil determinar cuál es el efecto exclusivo de las proteínas sobre la DMO^{6,9}.

Las proteínas de la dieta parecen asociarse positivamente con la salud ósea por su habilidad para estimular la secreción de IGF-1 (factor insulino-símil 1), mediador del anabolismo tisular y estimulante osteoblástico⁶.

Además la ingesta adecuada de proteínas es un factor a tener en cuenta en la prevención de la sarcopenia, que contribuye al riesgo de caídas así como a la disminución de la calidad ósea per sé^{19,22}. El hueso y el músculo representan una unidad funcional en la que ambos tejidos están íntimamente conectados, no solo anatómicamente sino también mecánicamente. Las alteraciones funcionales del tejido muscular afectan la calidad ósea y viceversa²².

Algunas sociedades científicas recomiendan en mujeres adultas asegurar la ingesta de al menos 0,8 g de proteínas/kg de peso corporal diario. Sin embargo, abusar de su consumo puede ser nocivo para el hueso. En dietas hiperproteicas, con un contenido de más de 1,5 gr de proteína/kg peso/día,

puede aumentar la calciuria por disminución de la reabsorción tubular de calcio. Lo mismo ocurre con la ingesta excesiva de fosfatos¹⁹.

4. Magnesio

El magnesio tiene un importante rol en el metabolismo fosfocálcico. Entre sus acciones, se encuentran la inhibición de la PTH (parathormona) y su rol como cofactor enzimático mediador de la mineralización ósea.

El déficit de magnesio parece ser poco frecuente en la población general^{14,19,23}. Sin embargo, cuando existe deficiencia de magnesio, ésta puede afectar la calidad ósea de manera directa (aumentando la actividad osteoclástica y reduciendo la osteoblástica) e indirecta (por interferencia en la acción de la vitamina D que requiere magnesio como cofactor para su síntesis y activación)²³.

Existe una creciente discusión sobre los requerimientos de magnesio, y el impacto de su suplementación farmacológica sobre la salud de los huesos. Hasta el momento, ningún estudio randomizado evaluó fehacientemente el efecto de la suplementación de magnesio sobre el riesgo de fracturas o la DMO^{7,14}.

La suplementación rutinaria de magnesio no está recomendada en adultos saludables con una alimentación balanceada⁷. Sin embargo, individuos que tienen riesgo de hipomagnesemia se pueden beneficiar de la suplementación. Son algunos ejemplos los síndromes de malabsorción, la enfermedad hepática crónica, la pérdida tubular renal, el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones y diuréticos¹⁴.

5. Vitamina K

La vitamina K tiene un rol como coenzima en el proceso de gamma-carboxilación que es necesario para la biosíntesis de algunas de las proteínas de la matriz ósea, como la osteocalcina. Además esta vitamina interviene como cofactor en la mineralización ósea²⁴.

Algunos estudios sugieren que el aporte de vitamina K podría reducir el recambio y la pérdida de DMO en mujeres postmenopáusicas^{14,25}. Sin embargo, a la hora de recomendar la suplementación de vitamina K para prevenir la osteoporosis los estudios hasta el momento no son consistentes¹⁴.

Un metaanálisis no encontró evidencia de que el aporte de vitamina K redujera el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas²⁵.

Según recomendaciones de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, algunas fuentes que permiten aportar naturalmente vitamina K son: ciruelas pasas, verduras de hoja verde (en especial col rizada y espinaca), repollo, coles de Bruselas y algunas hierbas aromáticas¹⁹.

6. Complejo B y Homocisteína

Recientes estudios, establecen que el aumento de la homocisteína puede interferir en la función de los osteoblastos y de los osteocitos, alterando la formación y el remodelado óseo²⁶. Es importante evitar el déficit de vitaminas del complejo B, implicadas en el metabolismo de la homocisteína²⁷.

Alimentación antiinflamatoria, dieta vegetariana y salud ósea

Varios autores convergen en afirmar que una alimentación con gran contenido de vegetales y frutas se asocia con una mejor salud esquelética^{8,28,29,30}. En gran medida, el estilo de alimentación antiinflamatoria y antioxidante ha mostrado ser beneficiosa para el mantenimiento de la DMO^{8,29}.

Los alimentos considerados más pro-inflamatorios son los cereales refinados, las carnes procesadas, y los productos lácteos con alto contenido de grasas. Por el contrario, alimentos que han demostrado reducir la inflamación son los granos enteros, vegetales, pescado, y aceite de oliva^{8,29}. Las dietas basadas en carnes están asociadas con una mayor respuesta inflamatoria, mientras que la alimentación rica en plantas puede reducir los biomarcadores inflamatorios^{8,31}.

Existe una herramienta para estimar el grado de inflamación a partir de los componentes de la dieta. Se trata del DII (Dietary Inflammatory Index). Se ha visto que un valor alto en el DII se asocia con DMO baja y aumento del riesgo de fractura^{8,31,32,33}. Por otro lado, un bajo score DII parece estar asociado

con baja masa grasa, mayor masa muscular, y bajo riesgo de osteopenia⁸.

Por su parte una mayor ingesta de compuestos antioxidantes por la alimentación, como alimentos ricos en carotenoides y vitamina E, han sido asociados con una acción protectora del tejido óseo y un descenso en el riesgo de osteoporosis³⁴. Un metaanálisis indicó que mejorar la ingesta dietética de vitamina C se asoció con una disminución del riesgo de osteoporosis y una mayor DMO³⁵.

Algunos estudios, han determinado que el estrés oxidativo es un factor de riesgo independiente para osteoporosis. Un nivel elevado de ROS (reactive oxygen species) puede asociarse con una alteración del equilibrio osteoblástico y osteoclástico en detrimento de la formación ósea³⁴.

Por su parte el zinc, el magnesio y el selenio son potenciales antioxidantes que juegan un rol activo en el crecimiento y desarrollo óseo, sin embargo, no hay consenso hasta el momento sobre su asociación con osteoporosis, así como se carece de suficiente evidencia para recomendar su suplementación sistemática³⁴.

El hueso es un tejido que tiene actividad en la regulación del equilibrio ácido-base. Este proceso es fundamental para el mantenimiento de la vida. Cuando la acidosis excede la capacidad regulatoria renal (que intenta compensar la acidez por excreción de protones y reabsorción de HCO₃) y la de los pulmones (que eliminan CO₂), se libera bicarbonato de calcio de los huesos mediante activación osteoclástica⁶.

La alimentación puede contribuir al balance ácido-base, y comprometer el tejido óseo cuando se consume exceso de alimentos acidificantes, como las carnes, los quesos, y los panificados⁶. Contribuyen especialmente a la acidificación los sulfuros, aminoácidos, fósforo, y cloro. Incrementar el consumo de frutas, verduras y hortalizas puede además compensar el residuo ácido de la dieta, así como aportar fitoquímicos que pueden ayudar a reducir los procesos inflamatorios²⁴.

Las respuestas inflamatorias y su relación con el remodelado óseo son complejas. Es importante reconocer que todos los factores involucrados en el estilo de vida, y no solo la alimentación, pueden contribuir a la inflamación⁸.

Actividad física

La evidencia actual sugiere que el ejercicio físico puede reducir significativamente el riesgo de fracturas osteoporóticas. Esto se debe probablemente a una combinación de la mejoría de la DMO, la fuerza muscular, la flexibilidad y el equilibrio^{14,15}. Su impacto positivo en la reducción del riesgo de

caídas es un factor importante, dado que el 95% de las fracturas de cadera se relacionan con este tipo de eventos¹⁴.

En cuanto al tipo de actividad más recomendada, combinar ejercicios de peso, impacto y fuerza parece ser la estrategia más efectiva para minimizar la pérdida de masa ósea en la postmenopausia, reduciendo la incidencia de fracturas osteoporóticas en un 10%²⁴.

Un grupo de estudio evaluó los efectos de un programa de yoga en mujeres postmenopáusicas de entre 50 y 60 años y su impacto en los marcadores de recambio óseo. Encontraron que la práctica de yoga tres veces por semana por 12 semanas tuvo un efecto positivo al reducir los marcadores de resorción ósea, lo cual no fue encontrado en el grupo control, sugiriendo un efecto protector del hueso al menos en el corto plazo³⁶.

Un estudio prospectivo, buscó determinar la influencia de la caminata de exigencia moderada en el metabolismo del hueso, en mujeres postmenopáusicas incluyendo participantes con diagnóstico de osteopenia y osteoporosis lumbar. El ejercicio propuesto consistió en una caminata de 8 mil pasos al aire libre, con una duración de al menos una hora, con una frecuencia de 4 veces por semana durante un año. Se evaluaron progresivamente marcadores de resorción ósea y densitometría. Desde el mes 3 se observó un cambio en los marcadores de resorción ósea en favor de la formación. Luego del mes 12 se evidenció una reducción en los valores séricos de FAL ósea y un aumento discreto en la DMO a nivel lumbar según la densitometría³⁷.

Las Guías AACE recomiendan para la salud ósea ejercicios de musculación y carga, realizados regularmente (30 a 40 minutos, 3 a 4 veces por semana), durante toda la vida¹⁴.

Sarcopenia

La definición de sarcopenia es la presencia de baja masa muscular asociada con baja función, fuerza y rendimiento físico³⁸.

El hueso y el músculo representan una unidad, en la que ambos tejidos están íntimamente conectados tanto de manera anatómica como funcional. La carga mecánica ejercida por el músculo sobre el hueso, es la que determina la resistencia del hueso, estimulando procesos de remodelado. Esto refleja una respuesta adaptativa del hueso, que mejora su microarquitectura, aumenta su densidad mineral, y por ende su resistencia ante el estímulo mecánico ejercido por el músculo^{22,38}.

Asimismo, con la edad tienden a perderse paralelamente la DMO y la masa muscular. Este hallazgo

ha llevado a reconocer la oseteosarcopenia como una entidad que remarca esta asociación. Ambas condiciones conllevan un mayor riesgo de fracturas por fragilidad ósea²².

La unidad osteomuscular que hemos mencionado, es influenciada por varios factores incluyendo genéticos, mecánicos, endócrinos y parácrinos²². Figura 1.

Reconocer esta unidad osteo-muscular es fundamental para la evaluación del potencial riesgo de fracturas y su prevención.

Tabaquismo

Múltiples estudios han demostrado la asociación del tabaquismo con un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas^{14,39}. Algunos mecanismos son el aumento del metabolismo de los estrógenos endógenos y el efecto directo de algunos químicos como el cadmio sobre el hueso y sobre la síntesis del colágeno^{6,14}.

El riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas que fuman aumenta en un 30% respecto de aquellas que no lo hacen, independientemente de su DMO⁷.

Por su parte, sustancias tóxicas contenidas en el cigarrillo, como por ejemplo la nicotina, reducen la absorción de nutrientes a nivel digestivo, como las proteínas y el calcio. Otro efecto negativo se relaciona con la inducción de acidez en la sangre, que promueve una mayor resorción ósea como compensación en respuesta fisiológica para mantener el estado ácido-base⁶.

En un estudio de seguimiento llevado adelante entre los años 2005 y 2010 en EEUU, se evaluaron más de 4000 mujeres de 50 años o más con una historia de tabaquismo de 30 o más pack-years. El tabaquismo, estuvo asociado de manera significativa con un aumento de osteoporosis respecto de mujeres no tabaquistas, independientemente de su origen étnico⁴⁰.

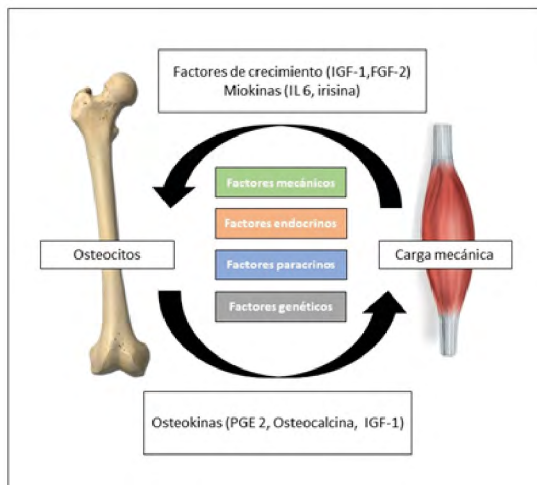
Consumo de café y alcohol

Algunos estudios observacionales han mostrado una asociación entre bebidas cafeinadas y fracturas osteoporóticas. Esto se podría deber a que la cafeína demostró reducir ligeramente la absorción intestinal de calcio, y aumentar más significativamente la calciuria¹⁴.

En cuanto al consumo de alcohol, se ha encontrado una asociación entre su ingesta crónica durante la adolescencia y la adultez, y la pérdida de DMO⁶. Además, se ha descrito el aumento per sé del riesgo de fracturas en relación a ingesta excesiva de alcohol¹⁴.

Se ha documentado que el consumo de más de

Figura 1. Interacciones entre el tejido óseo y muscular. Existen numerosos factores que permiten la comunicación entre el hueso y el músculo. Entre ellos, encontramos factores biomecánicos, paracrinos, endocrinos y genéticos. La carga mecánica ejercida por el tejido muscular es recibida por los osteocitos, que actúan como mecanorreceptores del tejido óseo. Los factores paracrinos y endocrinos liberados por el músculo que favorecen la interacción bioquímica entre los dos tejidos incluyen el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), que estimula la formación ósea, y el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2) con un reconocido rol en la reparación ósea post fracturas. Algunas mioquinas como la interleucina-6 (IL-6) estimulan el proceso de recambio óseo y neoformación de hueso y la irisina estimula fundamentalmente la actividad osteoblástica. Algunas osteoquinas liberadas por el tejido óseo son la prostaglandina E2 (PGE-2) que promueve la proliferación de mioblastos, la osteocalcina, que estimula la contractilidad muscular y la biogénesis mitocondrial, y el IGF-1 favorecedor del tejido óseo y muscular²².



tres unidades de alcohol por día (equivalente a 8gr de etanol por unidad), se asocia con un 38% de aumento del riesgo de fractura osteoporótica mayor⁷.

Un mecanismo propuesto es un efecto directo del alcohol sobre el aumento de la actividad osteoclástica⁶. Otros factores involucrados son un mayor riesgo de caídas, así como algunas consecuencias de la enfermedad hepática crónica, como ser el déficit de vitamina D¹⁴.

Obesidad y metabolismo óseo

Durante muchos años se ha considerado la asociación de un mayor índice de masa corporal con un efecto protector sobre la formación de hueso. Sin embargo, actualmente existen controversias en cuanto a los efectos de una mayor masa grasa derivada de la condición de obesidad⁴¹.

Algunos autores plantean que mediante diversos mecanismos, la obesidad puede afectar el metabolismo óseo. Tanto los adipocitos como los osteoblastos derivan de células pluripotenciales mesenquimales comunes para ambos. La obesidad podría incrementar la diferenciación de adipocitos, reducir el desarrollo de los osteoblastos y así afectar la formación ósea^{41,42,43}.

Además, la obesidad se asocia con un estado de inflamación crónica, y el consiguiente aumento de

citocinas proinflamatorias circulantes, como el TNF alfa (factor de necrosis tumoral alfa) y la IL-6 (interleucina 6)^{41, 42}. Esto puede promover la actividad osteoclástica y la resorción ósea a través de la inactivación del receptor RANK (Receptor Activador de NF-kB o factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y consiguiente alteración de la vía RANK-RANK L (ligando del Receptor Activador de NF-kB) -osteoprotegerina. Podemos afirmar que ambas, la osteoporosis y la obesidad se asocian con estrés oxidativo y aumento de citocinas proinflamatorias⁴¹.

Por otro lado, un factor a tener en cuenta es que en caso de tener una elevada ingesta de grasas en la dieta, esto puede reducir la absorción intestinal de calcio⁴¹.

Restricción calórica

Aunque la restricción calórica podría resultar beneficiosa para la pérdida de peso, el control de la glucemia y la reducción del estrés oxidativo, ha sido documentado su efecto negativo sobre el sistema esquelético⁴³.

En una intervención de dos años de duración en 218 mujeres y hombres saludables de entre 20 y 50 años de edad, el llamado *Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of*

Energy (CALERIE), se concluyó que una restricción calórica del 25% indujo una pérdida de un 2% de la DMO en cuello femoral, columna lumbar, y cadera total comparados con aquellos participantes que siguieron una dieta normo-calórica^{43,44}.

Microbiota y salud ósea

La microbiota intestinal, es descripta como un órgano en sí mismo que contribuye a distintas funciones del ser humano, entre ellas la función digestiva, transformando alimentos complejos (como fibra y carbohidratos) en nutrientes absorbibles^{45,46}.

Más de 1000 microorganismos forman parte de la microbiota digestiva e interactúan continuamente con las células del huésped⁴⁵.

Las bacterias comensales, producen factores capaces de modular las respuestas inmunes del huésped, colaboran para preservar la integridad de la barrera intestinal, brindan protección contra microorganismos patógenos y contribuyen al desarrollo y regulación del sistema inmunológico^{45,46}.

Además de todas las funciones antes descriptas, el estudio de la microbiota humana más en profundidad, ha permitido reconocer su rol en la salud ósea incluyendo la absorción de nutrientes como calcio y vitamina D, y en el mantenimiento de la densidad mineral⁷.

Hace más de dos décadas, algunos estudios apuntaron a la asociación existente entre sobrecrecimiento bacteriano en el intestino y descenso de la DMO. En aquel momento se observó que pacientes con síndrome de sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado tenían tendencia a baja DMO, osteomalacia, y altos niveles de citoquinas proinflamatorias como TNF (factor de necrosis tumoral) e IL1, así como una mayor actividad osteoclástica. Se acompañó esto también de ciertas deficiencias

nutricionales asociadas a un mayor consumo de nutrientes por las bacterias intestinales, como calcio, fósforo, y vitamina D⁴⁵.

Una década después, se comenzó a estudiar la influencia de la microbiota sana en el metabolismo fosfocálcico, pudiéndose observar su relación con la absorción correcta de los nutrientes, y los efectos negativos de la disbiosis sobre el hueso⁴⁵.

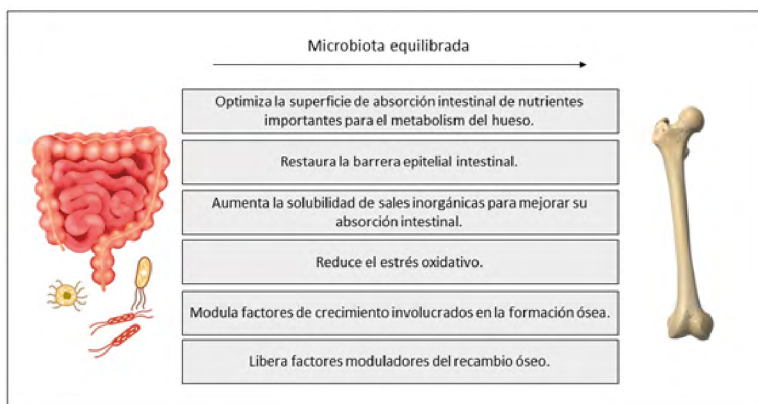
Se han publicado varios estudios observacionales estableciendo esta relación entre la DMO y la microbiota intestinal y se ha visto una menor diversidad de la microbiota intestinal y consiguiente estado de disbiosis en pacientes con osteoporosis^{46,47}.

Hay controversias en cuanto al efecto terapéutico de los probióticos administrados por vía oral sobre la DMO. Sin embargo, es importante reconocer el rol positivo que tienen algunos nutrientes como los granos integrales y la fibra, y los patrones alimentarios que favorecen a la microbiota (dietas vegetariana, vegana, mediterránea), así como aquellos factores que aumentan el riesgo de disbiosis, como el uso de ciertos medicamentos (especialmente corticoides y antibióticos), y la alimentación rica en ultraprocesados. Estos últimos factores predisponen a la osteoporosis per sé, pero tienen impacto importante además en la microbiota⁴⁶.

La suplementación con *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus* y probióticos multiespecie, han mostrado efectos positivos en el equilibrio de la microbiota intestinal, pero también en la reducción de marcadores de recambio óseo y en la prevención de pérdida de DMO lumbar a corto plazo. Sin embargo, faltan evidencias para definir dicho efecto en el largo plazo⁴⁷.

En la figura 2 se resumen los mecanismos de acción propuestos en la interacción de la microbiota y el hueso.

Figura 2. Mecanismos de interacción entre la microbiota intestinal y el hueso que favorecen la salud ósea.



Estrés, ansiedad y salud ósea.

Las reacciones bioquímicas desencadenadas como respuesta al estrés influyen en la salud en diversos aspectos.

Cuando el estrés se vuelve crónico, se produce una desregulación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal y se genera un aumento persistente de cortisol. En este punto son determinantes los factores relacionados con la severidad y duración del agente estresor, y la capacidad del individuo para adaptarse a dicho estímulo^{48,49}.

Es sabido que varias de las consecuencias físicas del estrés crónico se asocian con la inflamación sistémica que éste causa. En cuanto a su impacto en la salud ósea, varios factores intervinientes en la inflamación crónica han mostrado promover por distintas vías la diferenciación de los osteoclastos y la apoptosis de los osteoblastos, como lo hemos visto anteriormente⁴⁸.

Los glucocorticoides persistentemente altos inducidos por estrés crónico, activan la vía NF-κB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) a través de los elementos respondedores de glucocorticoides, y estimulan la vía de señales RANK. Como otro mecanismo, los glucocorticoides pueden afectar la función osteoblástica por reducción de IGF-2 (factor de crecimiento insulino-símil 2), y prolongar la viabilidad osteoclástica⁴⁸.

Las catecolaminas, se liberan en respuesta a estrés agudo, y pueden desregularse cuando el estímulo estresor se vuelve crónico^{48,49}. Una de las vías por las cuales las catecolaminas pueden inducir

respuestas en el hueso es a través de la activación de receptores beta adrenérgicos en los osteoblastos y en los osteoclastos. Se ha visto que la activación beta adrenérgica es capaz de aumentar la expresión de RANKL, produciendo diferenciación del osteoclasto^{48,50}.

CONCLUSIONES

Podemos reconocer que existe una amplia variedad de factores modificables involucrados en el mantenimiento de una buena salud ósea.

Algunos aspectos nutricionales son fundamentales para el mantenimiento de la salud de los huesos y la DMO en la mujer adulta. Es importante la asociación entre la salud ósea y una nutrición basada en alimentos naturales y no-procesados. La alimentación con rico contenido de fibras y alimentos de origen vegetal, es además beneficiosa a nivel de la prevención de la disbiosis intestinal, así como la reducción de marcadores de inflamación crónica.

Incentivar desde edades tempranas los hábitos para cuidar la salud ósea se torna un claro objetivo para la prevención a largo plazo.

Es necesario categorizar al estrés no solo como un factor sistémico que influye en la salud cardiovascular, en la obesidad, en la salud digestiva, sino que también es capaz de afectar la DMO.

El vínculo entre la salud esquelética y los hábitos de vida constituye hoy en día un campo de intervención prometedor y desafiante, que ofrece la oportunidad de conocer más en profundidad los factores involucrados en la prevención y reducción del riesgo de fracturas desde edades tempranas.

Referencias

1. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2022. 33:2049–2102.
2. Kopiczko A. Bone mineral density in old age: the influence of age at menarche, menopause status and habitual past and present physical activity. *Archives of Medical Science*. 2020. 3: 657-665.
3. Wang O, Nicholson PH, Suuriniemi M, et al. Relationship of sex hormones to bone geometric properties and mineral density in early pubertal girls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004. 89: 1698-703.
4. Weaver CM et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporosis International*. 2016. 27:1281–1386.
5. Rauch F, Schoenau E. Changes in bone density during childhood and adolescence: an approach based on bone's biological organization. *Journal of Bone Mineral Research*. 2001. 16: 597-604.
6. Wilson Barnes S, Lanham New S, Lambert H. Modifiable risk factors for bone health & fragility fractures. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2022. 36: 101758.
7. McClung MR, Pinkerton JV, Blake J, Cosman FA, Lewiecki M, Shapiro M. NAMS Position Statement. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *The Journal of The North American Menopause Society*. 2021. 28: 973-997.
8. Song D, Kim J, Kang M, Park J, Lee H, Kim D-Y, et al. Association between the dietary inflammatory index and bone markers in postmenopausal women. *PLOS ONE Journal*. 2022. 17(3).

9. Cashman KD. Diet, Nutrition, and Bone Health. *Journal of Nutrition*. 2007. 137: 2507–2512.
10. Balk EM, Adam P, Langberg VM, Earley A, Clark P, Ebeling PR, et al. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review. *Osteoporosis International*. 2017. 28: 3315–3324.
11. National Institute of Health. Optimal calcium intake. NIH Consensus Statement. 1994;12:4.
12. Cauley JA, Crandall C. The Women's Health Initiative: A Landmark Resource for Skeletal Research Since 1992. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020. 35: 845–860.
13. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2016. 165:856-866.
14. AACE/ACE Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocrine Practice*. 2020. 26 (1).
15. Schurman L, Galich AM, González C, González D, Messinas O, Sedlinsky C. et al. Guías Argentinas para el diagnóstico, la prevención, y el tratamiento de la osteoporosis 2015- AAOM. Actualizaciones en Osteología. 2017. 13 (2): 136-156.
16. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad H, Eastel R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020. 105(3):587–594.
17. Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *British Journal of Nutrition*. 2002. 87: 169–177.
18. Willett WC, Ludwig DS. Milk and Health. *New England Journal of Medicine*. 2020. 382:644-54.
19. Botella Martínez S., Zugasti Murillo A. Recomendaciones nutricionales para personas con osteoporosis. *Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)*. 2021.
20. Weaver CM, Plawewski KL. Dietary calcium: adequacy of a vegetarian diet. *The American Journal of clinical nutrition*. 1994. 59(5): 1238-1241.
21. Dhaliwal R, Mikhail M, Feuerman M, Aloia JF. The vitamin D dose response in obesity. *Endocrine Practice*. 2014. 20:1258-1264.
22. Tarantino U, Greggi C, Visconti VV, Cariati I, Bonanni R, Gasperini B, et al. Sarcopenia and bone health: new acquisitions for a firm liaison. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2022. 14: 1–14.
23. Rondanelli M, Faliva MA, Tartara A, Gasparri C, Perna S, Infantino V et al. An update on magnesium and bone health. *Biometals*. 2021. 34:715–736.
24. Ortega RM, Jiménez Ortega A I, Martínez García R M, Cuadrado Soto E, Aparicio A, López Sobaler AM. Nutrición en la prevención y el control de la osteoporosis. *Nutrición Hospitalaria*. 2020. 37(2):63-66.
25. Mott A, Bradley T, Wright K, et al. Effect of vitamin K on bone mineral density and fractures in adults: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporosis International*. 2019. 30:1543- 1559.
26. Fratoni V, Brandi ML. B vitamins, homocysteine and bone health. *Nutrients*. 2015. 7(4):2176-2192.
27. Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: its possible emerging role in at-risk population groups. *International Journal of Molecular Science*. 2020. 21(4):1421.
28. Chen G, Dong X, Zhu YY, Tian H, He J, Chen YM. Adherence to the Mediterranean diet is associated with a higher BMD in middle-aged and elderly Chinese. *Scientific reports*. 2016; 6(1):1–8.
29. Galland L. Diet and inflammation. *Nutrition in Clinical Practice*. 2010; 25(6):634–40.
30. Gunn CA, Weber JL, McGill AT, Kruger MC. Increased intake of selected vegetables, herbs and fruit may reduce bone turnover in post-menopausal women. *Nutrients*. 2015. 7(4):2499–2517.
31. Orchard T, Yildiz V, Steck SE, He'bert JR, Ma Y, Cauley JA, et al. Dietary inflammatory index, bone mineral density, and risk of fracture in postmenopausal women: results from the women's health initiative. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017. 32(5):1136–1146.
32. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *The Journal of nutrition*. 2009; 139(12):2365–72.
33. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, He'bert JR. Designing and developing a literature derived, population-based dietary inflammatory index. *Public health nutrition*. 2014. 17(8):1689–1696.
34. Yuanhong C, Weishang T, Haijing L, Jiesen L, Li C, Shaohui C. Composite dietary antioxidant index negatively correlates with osteoporosis among middle-aged and older US populations. *American Journal of Translational Research*. 2023. 15(2):1300-1308.
35. Malmir H, Shab-Bidar S, Djafarian K. Vitamin C intake in relation to bone mineral density and risk of hip fracture and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *British Journal of Nutrition* 2018; 119: 847- 858.
36. Kim SJ, Bembem MG , Knehans AW, Bembem DA. Effects of an 8-Month Ashtanga-Based Yoga Intervention on Bone Metabolism in Middle-Aged Premenopausal Women: A Randomized Controlled Study. *Journal of Sports Science and Medicine* (2015) 14, 756-76.
37. Yamazaki S, Ichimura S, Iwamoto J, Takeda T, Toyama Y. Effect of walking exercise on bone metabolism in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2004. 22(5):500-8.
38. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporosis International*. 2017. 28:2781–2790
39. Giampietro PF, McCarty C, Mukesh B, et al. The role of cigarette smoking and statins in the development of postmenopausal osteoporosis: a pilot study utilizing the Marshfield Clinic Personalized Medicine Cohort. *Osteoporosis International*. 2010. 21:467–477.
40. Thompson AR, Joyce M, Stratton K, Orwoll ES, Carlson HL, Carlson NL, Marshall LM. Lifetime Smoking History and

- Prevalence of Osteoporosis and Low Bone Density in U.S. Adults, National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2010. *Journal of Women's Health*. 2023. 32(3): 323-331
41. Jay J Cao. Effects of obesity on bone metabolism. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2011. 6:30.
 42. Gianlupi Lopes K, Lima Rodrigues E, Rodrigues da Silva Lopes M, Aragão do Nascimento V, Pott A, et al. Adiposity Metabolic Consequences for Adolescent Bone Health. *Nutrients*. 2022. 14: 3260.
 43. Liu L, Rosen CJ. New Insights into Calorie Restriction Induced Bone Loss. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2023. 38:203-213.
 44. Villareal DT, Fontana L, Krupa Das S, Redman L, Smith SR et al, and the CALERIE Study. Effect of Two-Year Caloric Restriction on Bone Metabolism and Bone Mineral Density in Non-obese Younger Adults: a Randomized Clinical Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016. 31(1): 40–5 .
 45. Ibáñez L, Rouleau M, Wakkacha A, Blin-Wakkacha C. Gut microbiome and bone. *Joint Bone Spine Journal*. 2019. 86: 43–47.
 46. Cronin O, Lanham SA, Corfe BM, Gregson CL, Darling AL, Ahmadi KR et al. Role of the Microbiome in Regulating Bone Metabolism and Susceptibility to Osteoporosis. *Calcified Tissue International Journal*. 2022. 110:273–284.
 47. Seely KD, Kotelko CA, Douglas H, Bealer B, Key AA, Brooks E. The Human Gut Microbiota: Mediator of Osteoporosis and Osteogenesis. *International Journal of Molecular Science*. 2021. 22: 9452.
 48. Kelly RR, McDonald LT, Jensen NR, Sidles SJ, LaRue AC. Impacts of Psychological Stress on Osteoporosis: Clinical Implications and Treatment Interactions. *Frontiers in Psychiatry* 2019 . 10: 200.
 49. Vaessen T, Hernaes D, Myin-Germeyns I, Van Amelsvoort T. The dopaminergic response to acute stress in health and psychopathology: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2015. 56:241–51.
 50. Rodrigues W, Madeira M, da Silva T, Clemente-Napimoga J, Miguel C, Dias da-Silva V, et al. Low dose of propranolol down-modulates bone resorption by inhibiting inflammation and osteoclast differentiation. *British Journal of Pharmacology*. 2012. 165:2140–51.



Una revisión sistemática sobre el impacto de la dieta en el embarazo y el perfil epigenético en la infancia

Relationships between the maternal prenatal diet and epigenetic state in infants: a systematic review of human studies

Kathya K. Fernando¹, Jeffrey M. Craig^{2,3} and Samantha L. Dawson^{2,3}.

¹ Department of Immunology & Pathology, Alfred Health and Monash University, Melbourne, Australia; ²Epigenetics, Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, Parkville, Australia and ³IMPACT – the Institute for Mental and Physical Health and Clinical Translation, School of Medicine, Faculty of Health, Deakin University, Waurn Ponds, Australia.

Abstract

Most human studies investigating the relationship between maternal diet in pregnancy and infant epigenetic state have focused on macro- and micro-nutrient intake, rather than the whole diet. This makes it difficult to translate the evidence into practical prenatal dietary recommendations.

To review the evidence on how the prenatal diet relates to the epigenetic state of infants measured in the first year of life via candidate gene or genome-wide approaches.

Following the PRISMA guidelines, this systematic literature search was completed in August 2020, and updated in August 2021 and April 2022. Studies investigating dietary supplementation were excluded. Risk of bias was assessed, and the certainty of results was analysed with consideration of study quality and validity.

Seven studies were included, encompassing 6852 mother-infant dyads. One study was a randomised controlled trial

and the remaining six were observational studies. There was heterogeneity in dietary exposure measures. Three studies used an epigenome-wide association study (EWAS) design and four focused on candidate genes from cord blood samples. All studies

showed inconsistent associations between maternal dietary measures and DNA methylation in infants. Effect sizes of maternal diet on DNA methylation ranged from very low (< 1%) to high (> 10%). All studies had limitations and were assessed as having moderate to high risk of bias.

The evidence presented here provides very low certainty that dietary patterns in pregnancy relate to epigenetic state in infants. We recommend that future studies maximise sample sizes and optimise and harmonise methods of dietary measurement and pipelines of epigenetic analysis.

Key Words: Epigenetics; pregnancy; nutrition; diet patterns; DOHaD

COMENTARIO

Emanuel Bellantonio

Médico Pediatra especialista en Pediatría del desarrollo y la conducta, Médico de planta en CESAC 10, CABA. Argentina. Jefe de trabajos prácticos de Embriología del Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.

Ignacio Bocles

Médico residente de Medicina Familiar, Hospital Italiano, CABA. Argentina. Jefe de trabajos prácticos de Embriología del Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.

Esta revisión sistemática, realizada por equipos de investigación de Australia (Fernando *et al.*), busca evaluar críticamente la evidencia disponible que vincula el efecto de la dieta materna durante el período prenatal y/o preconcepcional sobre el perfil epigenético de sus hijos e hijas. El terreno problemático de fondo es la hipótesis del "origen de la salud y la enfermedad en el desarrollo" (DOHaD: *Developmental Origins Of Health and Disease*), como marco teórico para analizar el impacto de la nutrición materna, el estrés e infecciones/inflamación durante

el desarrollo prenatal y postnatal temprano en procesos de salud y en el desarrollo de enfermedades no transmisibles en la niñez, adolescencia o adultez¹.

Uno de los aciertos iniciales de este trabajo es que Fernando *et al.* detectan una serie de dificultades que podrían afectar la validez y aplicabilidad de las conclusiones. En primer lugar, los autores señalan que los estudios que cumplieron los criterios de inclusión están enfocados en la ingesta puntual de micro y/o macronutrientes, pero ninguno aborda la dieta en su conjunto. Resulta curioso que, en 6 de los 7 trabajos, las herramientas para evaluar la ingesta fueron cuestionarios dietarios generales, pero estos estudios subsumen esta información en nutrientes específicos, como el omega 3 o los ácidos grasos poliinsaturados. Desde una perspectiva de salud pública, es especialmente importante poder interpretar los efectos de la dieta completa para idear y ejecutar políticas sanitarias adecuadas, en lugar de reducir la complejidad de la nutrición a ciertas moléculas en particular. Aunque muchos de los estudios que examinan la relación entre nutrición y desarrollo miden micronutrientes como variable, cada vez hay más evidencia que destaca el efecto de los alimentos enteros, más allá de su simple composición nutricional².

Por otro lado, los trabajos incluidos en esta revisión abordan diferentes intervenciones dietarias (dieta mediterránea, cantidad de pescado ingerido y descripciones alimentarias globales) en momentos distintos (preconcepcional, primer y segundo trimestre de embarazo, tercer trimestre de embarazo) y evalúan resultados primarios también diferentes (antropometría, alergias, neurodesarrollo, metilación del ADN). Incluir en una revisión sistemática estudios que valoraron intervenciones heterogéneas y *outcomes* primarios y secundarios variados puede añadir confundidores y disminuir la capacidad de análisis.

A pesar de que este último punto puede considerarse una debilidad del artículo, no debemos pasar por alto que el tema abordado es novedoso y complejo, y aún carece de categorías de análisis propias que permitan una adecuada integración teórica y epistemológica. Bajo esta perspectiva, es importante destacar el esfuerzo de revisar la literatura sobre un tema emergente pero de gran relevancia.

Si bien la epigenética cuestiona las visiones reduccionistas predominantes hasta la fecha, existe una tendencia a reducir este campo del conocimiento a la mera metilación del ADN, obviando otros fenómenos epigenéticos, ya sean nucleares, citoplasmáticos, tisulares u orgánicos. En este sentido, el artículo se enfoca únicamente en los resultados de la metilación del ADN y los aborda de manera implícita como un resultado en sí mismo, a pesar de la falta de evidencia suficiente para valorar la causalidad en fenómenos de salud concretos.

En cuanto a la metodología y las herramientas utilizadas, estas son pertinentes para realizar una evaluación de este tipo de trabajos, con adherencia a las directrices de la declaración PRISMA para reportar los resultados de la revisión y el uso del sistema GRADE para analizar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Sin embargo, el sesgo habitual de buscar únicamente literatura publicada en lengua anglosajona es evidente.

Para apreciar mejor la relevancia de los conceptos abordados en este trabajo es conveniente considerar algunos aspectos teóricos. La epigenética como campo de investigación se nutre de dos grandes controversias que han rondado la biología. Por un lado la aparente antinomia *natura* o *nurtura*, y por otro dos visiones contrapuestas sobre el desarrollo de los organismos, la clásica oposición entre preformismo y epigénesis. No es azaroso, de hecho, que el nombre de epigenética recuerde tanto al de epigénesis. Si bien ambos términos tienen una especificidad conceptual propia, podría establecerse una relación signada por la evolución histórica de estas controversias en el campo científico y filosófico. Originalmente la epigénesis es una perspectiva

utilizada para entender y describir el desarrollo de los organismos, la cual se contrapone al preformismo. El preformismo en su acepción más fuerte postula que la forma del organismo se encuentra definida desde el momento de la concepción, y por ende el desarrollo consistirá en un aumento de tamaño, mientras que la noción de epigénesis propone que la organización de los seres vivos se adquiere de forma gradual durante el desarrollo³. Detrás de estas perspectivas se cuela una discusión filosófica acerca del determinismo en las ciencias biológicas. A lo largo de los siglos se observa el predominio de una u otra postura, con argumentos y fundamentaciones que van transformándose a medida que los contextos histórico-sociales cambian y que la tecnología disponible permite abordar nuevos horizontes epistemológicos.

La aparición del campo de la genética clásica pareció inclinar la balanza hacia el determinismo preformista, pero no pudo explicar los fenómenos de regulación genética. Las limitaciones del reduccionismo genético que caracterizó la segunda mitad del siglo XX, después de la descripción de la estructura del ADN, marcaron el camino para el crecimiento de la epigenética como campo de conocimiento. Esto se ha visto respaldado, a su vez, por el desarrollo de tecnologías de biología molecular que permiten abordar aspectos de los ecosistemas celulares y tisulares que antes eran inalcanzables. Por lo tanto, los fenómenos epigenéticos se vuelven cada vez más centrales para interpretar el desarrollo de los individuos en sus contextos, los procesos de desarrollo embrionario y los ciclos de vida, la adaptación al entorno y los cambios a largo plazo que se expresan en la evolución de las poblaciones y los linajes.

En su conceptualización actual la epigenética se define como el estudio de los procesos que integran la regulación de la expresión de los genes, de los eventos postraduccionales y de la actividad del transcriptoma y proteoma, en relación con sus entornos⁴. Los cambios epigenéticos implican una alteración estable de la expresión génica a través de mecanismos que incluyen, entre otros, la fijación de residuos químicos (por. ej., grupos metilos) al ADN o a moléculas que participan en el empaquetamiento y el control transcripcional y posttranscripcional (por. ej., histonas). Desde el inicio del siglo XXI, el cuerpo teórico y experimental de la epigenética se encuentra en un período de crecimiento acelerado⁵.

Los procesos epigenéticos representan una familia clave de mecanismos mediante los cuales las respuestas adaptativas, inicialmente transitorias, alteran de forma duradera la fisiología. Esto puede ocurrir, particularmente, en las primeras etapas del

desarrollo del individuo (preconcepcional, pre y perinatal) debido a la preponderancia de períodos sensibles o ventanas temporales de desarrollo rápido y mayor plasticidad. En este sentido, surge el concepto de programación epigenética fetal elaborado por Barker, que ha evolucionado en la actualidad hacia el concepto más amplio de DOHaD¹². Este fenómeno se refiere a los efectos persistentes en las estructuras y funciones corporales debido a factores ambientales que actúan durante los períodos sensibles del desarrollo temprano. Inicialmente, surgió a partir de observaciones que vinculaban la desnutrición durante el embarazo con el desarrollo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares en adultos. El interés en el origen prenatal de enfermedades en la adultez cubrió otras áreas de la salud, como el neurodesarrollo (de hecho, uno de los trabajos revisados tenía como *outcome* la conducta de los niños y niñas) y se convirtió en un aporte teórico de gran relevancia para la medicina reproductiva. El artículo analizado se centra en la nutrición como un factor ambiental crucial en la programación fetal. Es claro que la capacidad de una madre para promover el desarrollo y la salud de su descendencia depende en gran medida de su propia salud y bienestar antes, durante y después del embarazo. Durante la gestación, traduce a través de su propio estado nutricional las señales adversas del entorno externo nutricional, desde los déficits hasta el exceso, produciendo modificaciones en el crecimiento y desarrollo fetal que generan adaptaciones tempranas al entorno, con el riesgo de aumentar la susceptibilidad a enfermedades a largo plazo⁶. La evidencia que sustenta estas afirmaciones incluye investigaciones que van desde ensayos hasta trabajos epidemiológicos fundacionales del campo de la herencia epigenética transgeneracional. Es oportuno recordar esos trabajos iniciales, en particular el estudio de la hambruna holandesa⁷ y la cohorte de Överkalix⁸. En ambos casos, continúan las cohortes que evalúan los impactos inter y transgeneracionales del acceso a alimentos y las crisis agudas, interpretando estos fenómenos complejos como intervenciones en modelos cuasiexperimentales. En ambas cohortes, a su vez, se buscan como *outcomes* primarios entidades clínicas de alto valor, como la mortalidad por todas las causas, las enfermedades metabólicas y el riesgo cardiovascular global, entre otras. La búsqueda exploratoria de patrones de metilación del ADN o marcas epigenéticas adquiere sentido en la investigación global. Otros estudios que continuaron esta línea son la cohorte del sitio de Leningrado⁹ y la cohorte china de salud y nutrición¹⁰. Todos ellos abordan con particular atención confundidores complejos, como cambios en la historia/cultura dietaria, crisis

sociales y económicas y nuevas políticas de estado que puedan estar generando un efecto no anticipado en los análisis. Del mismo modo, consideran diferencias por sexo, edad materna al momento de la gestación, subgrupos étnicos y desigualdad económica. Además del papel de la nutrición, se postula que la exposición al estrés, otro factor predominantemente ambiental, durante el período prenatal y el postnatal temprano, tiene efectos duraderos en la descendencia. Mediante la alteración de la regulación epigenética del receptor de glucocorticoides por la exposición al estrés temprano, se produce un efecto de programación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y del sistema nervioso central¹¹. Esto permite comprender cómo la adversidad continua y excesiva en el período prenatal y los primeros años de vida puede sobrecargar los sistemas biológicos y dar lugar a consecuencias crónicas, como enfermedades no transmisibles, como el asma, la diabetes, los trastornos del desarrollo y las enfermedades psiquiátricas¹². En este sentido, las recomendaciones sugieren que para un desarrollo temprano adecuado son necesarios los llamados “cuidados nutritivos” (que involucran cinco componentes: salud, nutrición, seguridad, relaciones recíprocas y receptivas, y educación temprana) proporcionados a través de interacciones cercanas en la familia y la comunidad, y enmarcados por un entorno que permita el adecuado desarrollo de estas interacciones¹³. De estas reflexiones surge la importancia del papel que desempeñan los servicios comunitarios que brindan apoyo para garantizar estos cuidados nutritivos a través de programas que fomenten una alimentación adecuada, reduzcan las fuentes de estrés y promuevan relaciones recíprocas y receptivas. Estos servicios incluyen la atención médica, la oferta de educación inicial y los programas de atención temprana, siendo fundamentales las políticas sanitarias, educativas y de desarrollo social que proporcionan un marco de referencia y financiamiento para aumentar la accesibilidad a los mismos, reducir su fragmentación y asegurar su sustentabilidad. Así es como surge la Ley 27.611 de “Atención y Cuidado Integral de la Salud durante el Embarazo y la Primera Infancia”, conocida como Ley de los 1000 días, cuyo objetivo es “proteger, fortalecer y acompañar el cuidado integral de la vida y la salud de las personas gestantes y las niñas y los niños en sus primeros 3 años”¹⁴. Este marco normativo se basa en la importancia de los períodos prenatal y postnatal tempranos, así como en la ya mencionada hipótesis del origen de la salud y la enfermedad en el desarrollo (DOHaD). Contar con evidencia de calidad que respalde las políticas sanitarias orientadas a mejorar los indicadores de salud y enfermedad es una actividad fundamental para

una ciencia comprometida con el desarrollo de las comunidades en las que se inserta.

DESAFÍOS

El vertiginoso crecimiento de las áreas del conocimiento involucradas en la integración de la información ambiental con el desarrollo, las variables de la normalidad y patologías a lo largo de una y más generaciones nos enfrenta con la necesidad de orientar los esfuerzos de la comunidad científica y sanitaria a sintetizar y generar nuevas categorías, así como proponer intervenciones adecuadas para la prevención y promoción de la salud poblacional. Varios conceptos acuñados en áreas diversas del conocimiento, como la biología del desarrollo, la biología evolutiva, la biología de sistemas y la epidemiología, aunque tienen su especificidad (programación fetal, DOHaD, impronta ambiental, herencia epigenética, herencia transgeneracional, entre otros), probablemente referirán a distintos enfoques de procesos comunes o íntimamente relacionados, y, en todos los casos, se tratan de dimensiones de la biología que valoran aspectos ambientales con un profundo impacto en la salud de las poblaciones. Aún es necesario sintetizar la evidencia acumulada en esas áreas del conocimiento como condición para que las ciencias traslacionales

y los estudios epidemiológicos desarrollen modelos de estudio apropiados. Por otro lado, desde la producción del conocimiento, es necesario proponer nuevos diseños de investigación que se adapten a la evaluación del impacto de medidas complejas en fenómenos novedosos en su complejidad. Las condiciones congénitas, el neurodesarrollo, el espectro de obesidad/síndrome metabólico y las alergias son algunos fenómenos emergentes y vía final común de una serie de posibles condiciones que pueden actuar en distintos momentos del desarrollo de maneras variadas. Los nuevos diseños deben integrar esta multiplicidad de agentes, mecanismos y tiempos de exposición, interpretar sus jerarquías, posibles co-variables y confundidores, así como sus interacciones y sinergismos. Finalmente, es acertada la conclusión de los autores respecto a la necesidad de incluir en los futuros diseños de estudios la dieta global de los progenitores y el seguimiento de los niños y niñas por más tiempo, así como la evaluación de las modificaciones epigenéticas en varias etapas de sus vidas. Sin embargo, queda pendiente establecer la vinculación específica entre las modificaciones epigenéticas evaluadas y parámetros de salud que sirvan como indicadores para diseñar políticas sanitarias.

Referencias

- Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007 May;261(5):412-7.
- Krochik G, Cafiero P. Nutrición y neurodesarrollo. En: Cafiero P. *Pediatría del desarrollo y la conducta: De la teoría a la práctica clínica.* Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal; 2023: 130-152.
- Maienschein J. "Epigenesis and Preformationism". En: *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Winter 2021 Edition), Edward N. Zalta (ed.), URL: <https://plato.stanford.edu/archives/win2021/entries/epigenesis/>
- Bocles I. Epigenética. En: Curtis H, . *Biología: En contexto social*, 8° ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Médica Panamericana; 2021:293-324.
- Peixoto P, Cartron PF, Serandour AA, Hervouet E. From 1957 to Nowadays: A Brief History of Epigenetics. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 14;21(20):7571.
- Victoria CG, Christian P, Vidaletti LP, Gatica-Domínguez G, Menon P, Black RE. Revisiting maternal and child undernutrition in low-income and middle-income countries: variable progress towards an unfinished agenda. *Lancet.* 2021 Apr 10;397(10282):1388-1399.
- Veenendaal MV, Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, van der Post JA, Gluckman PD, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 Dutch famine. *BJOG.* 2013 Apr;120(5):548-53.
- Vågerö D, Pinger PR, Aronsson V, van den Berg GJ. Paternal grandfather 's access to food predicts all-cause and cancer mortality in grandsons. *Nat Commun.* 2018 Dec 11;9(1):5124.
- Tolkunova K, Usoltsev D, Moguchaia E, Boyarinova M, Kolesova E, Erina A, et al. Transgenerational and intergenerational effects of early childhood famine exposure in the cohort of offspring of Leningrad Siege survivors. *Sci Rep.* 2023 Jul 11;13(1):11188.
- Li J, Yang Q, An R, Sesso HD, Zhong VW, Chan KH, et al. Famine and Trajectories of Body Mass Index, Waist Circumference, and Blood Pressure in Two Generations: Results From the CHNS From 1993-2015. *Hypertension.* 2022 Mar;79(3):518-531.
- Napoli S. Estrés y neurodesarrollo. En: Cafiero P. *Pediatría del desarrollo y la conducta: De la teoría a la práctica clínica.* Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal; 2023: 119-129.
- National Scientific Council on the Developing Child. (2020). *Connecting the Brain to the Rest of the Body: Early Childhood Development and Lifelong Health Are Deeply Intertwined: Working Paper No. 15.* Retrieved from www.developingchild.harvard.edu.
- Black MM, Walker SP, Fernald LCH, Andersen CT, DiGirolamo AM, Lu C, et al. *Lancet Early Childhood Development Series Steering Committee. Early childhood development coming of age: science through the life course.* *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):77-90.
- Ley 27.611 de "Atención y Cuidado Integral de la Salud durante el Embarazo y la Primera Infancia". En <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-27611-346233>.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.

COMENTARIO

Dra. María Soledad Andersen

Médica Genetista
Jefa de Servicio de Genética del Hospital Alemán
Genetista Especialista en Fertilidad Fertilab

La epigenética, un campo de estudio biológico avanzado, revela que las expresiones genéticas no son estáticas, sino dinámicas y susceptibles de diferentes influencias. La epigenética la podemos definir como modificaciones en la actividad genética que no implican cambios en la secuencia del ADN, pero que pueden ser transmitidas a las generaciones futuras. Es decir, el estado epigenético está controlado por una combinación de factores estocásticos, genéticos y factores ambientales internos, como la señalización hormonal, y externos, como la nutrición. Las modificaciones epigenéticas (imprinting) incluyen la metilación del ADN, la modificación de histonas y ARN no codificante, que en conjunto regulan la actividad genética. La metilación del ADN implica la adición de grupos metilo a las bases del ADN, lo que puede silenciar la expresión génica. Las modificaciones de histonas implican cambios en las proteínas alrededor de las cuales se enrolla el ADN, lo que afecta la accesibilidad de ciertas regiones del genoma. Los ARN no codificantes son moléculas de ARN que no se traducen en proteínas, pero que pueden regular la expresión génica de diversas maneras. La forma más estudiada de la modificación epigenética es la metilación del ADN, específicamente en la citosina de una citosina-guanina. (CpG) dinucleótido. Los perfiles de metilación del ADN basados en microarrays y secuencias son dos tecnologías que se utilizan ampliamente para estudiar el estado de metilación. Estos mecanismos epigenéticos pueden ser influenciados por factores ambientales como la dieta, la exposición a toxinas y el estrés, y también pueden ser heredados de una generación a otra. La epigenética desempeña un papel crucial en el desarrollo embrionario, la diferenciación celular, la regulación del sistema inmunológico y la adaptación a cambios ambientales. Las modificaciones epigenéticas no solo son favorables evolutivamente sino que también pueden ser factores que predisponen a un mayor riesgo de enfermedades multifactoriales. Entre ellas, anomalías del neurodesarrollo y del comportamiento, temas que toca el artículo a discutir. En el contexto prenatal, la dieta materna juega un papel crucial en la programación fetal, que se refiere a cómo el ambiente uterino puede influir en el desarrollo del feto y predisponer a enfermedades en la edad adulta. La disponibilidad de nutrientes como el ácido fólico y los ácidos grasos omega-3 es vital para procesos

de metilación y para el desarrollo del sistema nervioso central del feto. A continuación se detallan los procesos epigenéticos más relevantes durante la formación fetal:

1. Metilación del ADN: La metilación del ADN es una modificación epigenética común en la que grupos metilo se agregan a ciertas regiones del ADN, lo que puede silenciar genes. Algunos nutrientes, como el ácido fólico, la vitamina B12 y el zinc, son indispensables para el metabolismo de un carbono, que consiste en los ciclos de folato y metionina, generando S-adenosilmetinoína (SAM), el principal donante de metilo para reacciones de metilación como la metilación del ADN y de histonas. Una deficiencia en estos nutrientes durante el embarazo podría afectar la metilación del ADN en el feto, proceso íntimamente relacionado con el desarrollo mental y futuramente madurativo.

2. Modificaciones de Histonas: Las histonas son proteínas alrededor de las cuales se enrolla el ADN. Las modificaciones en estas histonas, como la acetilación y la metilación, pueden activar o desactivar genes. La disponibilidad de ciertos nutrientes, como el butirato (que proviene de la fermentación de fibra en el colon) y el ácido fólico, puede influir en estas modificaciones.

3. MicroARNs: Son pequeños fragmentos de ARN que regulan la expresión génica. La dieta puede afectar los niveles de microARNs en el cuerpo, lo que a su vez podría influir en la expresión génica del feto. A su vez, la ingesta de mRNAs de origen animal o vegetal también tendrá su impacto en la neuromodulación fetal.

4. Exposición a toxinas: La dieta también puede estar relacionada con la exposición a toxinas ambientales. Por ejemplo, ciertos alimentos pueden contener residuos de pesticidas u otros contaminantes químicos que podrían afectar las modificaciones epigenéticas. Sin embargo, la relación entre la dieta materna y las modificaciones epigenéticas es compleja y multifacética. Estudios han evaluado esta relación, pero los resultados han sido inconsistentes debido a la variabilidad en las medidas dietéticas y sesgos en el diseño experimental. A pesar de las asociaciones observadas entre la dieta materna y ciertas modificaciones epigenéticas, estas no son el único determinante de enfermedades complejas. Este artículo científico, titulado "Relationships between the maternal prenatal diet and epigenetic state in infants: a systematic review of human studies," se centra en investigar la relación entre la dieta materna durante el embarazo y el estado epigenético de los bebés en el primer año de vida. Los autores realizaron una revisión sistemática de estudios humanos siguiendo las pautas PRISMA, buscando

entender cómo la dieta prenatal se relaciona con el estado epigenético de los bebés mediante enfoques de genes candidatos o genómica a gran escala. Los resultados del estudio indican que la mayoría de los estudios humanos sobre este tema se han enfocado en la ingesta de macro y micronutrientes, en lugar de considerar la dieta en su totalidad. Los investigadores encontraron siete estudios relevantes que incluyeron un total de 6852 parejas madre-hijo. Estos estudios variaron en diseño, incluyendo un ensayo controlado aleatorio y estudios observacionales. Los resultados fueron inconsistentes en cuanto a la asociación entre las medidas dietéticas maternas y la metilación del ADN en los bebés. Las magnitudes de los efectos de la dieta materna en la metilación del ADN variaron significativamente, desde muy bajos (10%). Una conclusión importante del artículo es que la evidencia presentada proporciona una certeza muy baja de que los patrones dietéticos durante el embarazo estén relacionados con el estado epigenético en los bebés. Los autores recomiendan que los estudios futuros maximicen el tamaño de las muestras y optimicen y armonicen los métodos de medición dietética y los análisis epigenéticos para obtener resultados más concluyentes. Esta revisión resalta la complejidad de entender las relaciones entre la dieta materna durante el embarazo y los cambios epigenéticos en los bebés, y subraya la necesidad de investigaciones adicionales y más rigurosas en este campo para obtener conclusiones más definitivas y prácticas para las recomendaciones dietéticas durante el embarazo. Cabe mencionar que la alimentación y suplementación de una mujer embarazada no solo estará determinada por las opciones nutricionales sino también influenciada por la situación socioeconómica, la cultura y la educación que la misma presente. También hay que resaltar que la biodisponibilidad de dichos nutrientes se verá afectada por múltiples procesos enzimáticos para los cuales existen polimorfismos y mutaciones que pueden beneficiar o perjudicar dicha biodisponibilidad, un claro ejemplo es la metilación del ácido fólico. La biodisponibilidad del ácido fólico y su proceso de metilación son conceptos fundamentales relacionados con la absorción y el metabolismo del folato, una forma esencial de vitamina B9. El ácido fólico, una forma sintética de folato presente en suplementos y alimentos fortificados, se convierte en su forma activa, 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), a través del proceso de metilación. La metilación, un proceso biológico crucial, implica la adición

de grupos metilo (un átomo de carbono y tres de hidrógeno) a moléculas, y es esencial para varias reacciones metabólicas en el cuerpo. Las variantes genéticas en MTHFR, como C677T y A1298C, pueden afectar la eficacia de la conversión del ácido fólico. Individuos con tales variantes pueden experimentar una metilación desfavorable, lo que puede influir en diversas funciones biológicas, incluyendo la síntesis de ADN, la desintoxicación de sustancias químicas y la regulación del sistema inmunológico. Es importante tener en cuenta estas consideraciones, especialmente al seleccionar suplementos de folato, para asegurar un adecuado funcionamiento de los procesos metabólicos relacionados con la metilación. Por lo tanto, es imperativo entender que las modificaciones epigenéticas son solo una parte del panorama y que factores genéticos, epigenéticos y ambientales interactúan de manera intrincada para determinar el fenotipo y la susceptibilidad a enfermedades. La comprensión profunda de estos procesos permitirá una intervención más precisa y personalizada en el ámbito de la salud, mejorando así nuestras estrategias preventivas y terapéuticas para las enfermedades complejas y multifactoriales. En conclusión, las expresiones genéticas son dinámicas y pueden ser influenciadas por factores ambientales, particularmente durante etapas críticas del desarrollo como el embarazo. Las modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN y las modificaciones de histonas, desempeñan un papel esencial en la diferenciación celular y están profundamente arraigadas en la influencia del ambiente uterino y la dieta materna. En el contexto prenatal, la dieta de la madre emerge como un factor crucial que puede modular las modificaciones epigenéticas en el feto. A pesar de numerosos estudios, la conexión exacta entre la dieta prenatal y las modificaciones epigenéticas en los bebés aún no se comprende completamente debido a la variabilidad en las medidas dietéticas y las diferencias genéticas individuales y poblacionales. Esta comprensión detallada de los procesos genéticos y epigenéticos no solo arroja luz sobre los mecanismos subyacentes de enfermedades complejas, sino que también destaca la necesidad de intervenciones más personalizadas y precisas en el ámbito de la salud. Aunque el estado epigenético de los bebés puede predisponer a ciertas condiciones de salud en el futuro, no es el único factor determinante. La genética, el ambiente y la dieta son partes interconectadas de un rompecabezas complejo que configura nuestra salud y bienestar. La comprensión de estas interre-

^a Variante genética: cambios de información genética en una posición del genoma o locus, con respecto a una secuencia de referencia.

laciones nos lleva hacia una medicina más personalizada y preventiva, donde se pueden diseñar estrategias de intervención adaptadas a las necesidades

individuales, mejorando así la calidad de vida y reduciendo el riesgo de enfermedades complejas y multifactoriales.

Referencias

1. Ahmed, F. "Epigenetics: Tales of adversity". *Nature* 468, S20 (2010).
2. Carey N., "The Epigenetics Revolution: How Modern Biology is Rewriting Our Understanding of Genetics, Disease and Inheritance". Columbia University Press, 2013.
3. Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet.* 2013;14(3):204-220.
4. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr.* 2007; 27:363-388.
5. O'Byrne MR, Au KS, Morrison AC, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) Two-locus interaction increases the risk of conotruncal heart defects in humans. *Hum Genet.* 2010;127(5):631-638.
6. Samblas M, Milagro FI, Martínez A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics.* 2019 May;14(5):421-444. doi: 10.1080/15592294.2019.1595297.
7. Bekdash RA. Early Life Nutrition and Mental Health: The Role of DNA Methylation. *Nutrients.* 2021 Sep 4;13(9):3111. doi: 10.3390/nu13093111.
8. Acevedo N, Alashkar Alhamwe B, Caraballo L, Ding M, Ferrante A, Garn H, Garssen J, Hii CS, Irvine J, Llinás-Caballero K, López JF, Mieth S, Perveen K, Pogge von Strandmann E, Sokolowska M, Potaczek DP, van Esch BCAM. Perinatal and Early-Life Nutrition, Epigenetics, and Allergy. *Nutrients.* 2021 Feb 25;13(3):724. doi: 10.3390/nu13030724.
9. Agosti M, Tandoi F, Morlacchi L, Bossi A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *Pediatr Med Chir.* 2017 Jun 28;39(2):157. doi: 10.4081/pmc.2017.157. PMID: 28673078



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.

Effect of Postmenopausal Hormone Therapy on Glucose Regulation in Women With Type 1 or Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis

Efecto de la terapia hormonal posmenopáusica en la regulación de la glucosa en mujeres con diabetes tipo 1 o tipo 2: una revisión sistemática y metanálisis

Esther M. Speksnijder,^{1,2} Gaby V. ten Noever de Brauw,¹ Arjan Malekzadeh,³ Peter H. Bisschop,^{1,2} Dirk Jan Stenvers,^{1,2,4} Sarah E. Siegelaar^{1,2}

¹ Department of Endocrinology and Metabolism, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Meibergdreef 9, Amsterdam, The Netherlands

² Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, Amsterdam, The Netherlands

³ Medical Library, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Meibergdreef 9, Amsterdam, The Netherlands,

⁴ Department of Endocrinology and Metabolism, Amsterdam UMC, location VU University, Meibergdreef 9, Amsterdam, The Netherlands.

Diabetes Care 2023;46(10):1866–1875 | <https://doi.org/10.2337/dc23-0451>

Background: Blood glucose regulation in women with diabetes may change during and after menopause, which could be attributed, in part, to decreased estrogen levels.

Purpose: To determine the effect of postmenopausal hormone therapy (HT) on HbA1c, fasting glucose, postprandial glucose, and use of glucose-lowering drugs in women with type 1 and women with type 2 diabetes. **DATA SOURCES** We conducted a systematic search of MEDLINE, Embase, Scopus, the Cochrane Library, and the ClinicalTrials.gov registry to identify randomized controlled trials (RCTs).

Study selection: We selected RCTs on the effect of HT containing estrogen therapy in postmenopausal women (≥ 12 months since final menstrual period) with type 1 or type 2 diabetes.

Data extraction: Data were extracted for

the following outcomes: HbA1c, fasting glucose, postprandial glucose, and use of glucose-lowering medication.

Data synthesis: Nineteen RCTs were included (12 parallel-group trials and 7 crossover trials), with a total of 1,412 participants, of whom 4.0% had type 1 diabetes. HT reduced HbA1c (mean difference 20.56% [95% CI 20.80, 20.31], 26.08 mmol/mol [95% CI 28.80, 23.36]) and fasting glucose (mean difference 21.15 mmol/L [95% CI 21.78, 20.51]).

Limitations: Of included studies, 50% were at high risk of bias.

Conclusions: When postmenopausal HT is considered for menopausal symptoms in women with type 2 diabetes, HT is expected to have a neutral-to-beneficial impact on glucose regulation. Evidence for the effect of postmenopausal HT in women with type 1 diabetes was limited.

*The original does not contain keywords.

Efecto de la terapia hormonal posmenopáusica en la regulación de la glucosa en mujeres con diabetes tipo 1 o tipo 2: una revisión sistemática y metanálisis

Esther M. Speksnijder,^{1,2} Gaby V. ten Noever de Brauw,¹ Arjan Malekzadeh,³ Peter H. Bisschop,^{1,2} Dirk Jan Stenvers,^{1,2,4} Sarah E. Siegelaar^{1,2}

¹ Department of Endocrinology and Metabolism, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Meibergdreef 9, Amsterdam, The Netherlands

² Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, Amsterdam, The Netherlands

³ Medical Library, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Meibergdreef 9, Amsterdam, The Netherlands,

⁴ Department of Endocrinology and Metabolism, Amsterdam UMC, location VU University, Meibergdreef 9, Amsterdam, The Netherlands.

Diabetes Care 2023;46(10):1866–1875 | <https://doi.org/10.2337/dc23-0451>

Antecedentes: La regulación de la glucemia en mujeres con diabetes puede cambiar durante y después de la menopausia, lo que podría atribuirse, en parte, a la disminución de los niveles de estrógenos.

Objetivo: Determinar el efecto de la terapia hormonal posmenopáusica (TH) sobre la HbA1c, la glucosa en ayunas, la glucosa posprandial y el uso de fármacos hipoglucemiantes en mujeres con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, Embase, Scopus, la Biblioteca Cochrane y el registro ClinicalTrials.gov para identificar ensayos controlados aleatorizados (ECA). Se seleccionaron ECA sobre el efecto de la terapia con estrógenos que contiene TH en mujeres posmenopáusicas (12 meses desde el último período menstrual) con diabetes tipo 1 o tipo 2.

Extracción de datos: Se extrajeron los datos de los siguientes resultados: HbA1c, glucosa en

ayunas, glucosa postprandial y uso de medicamentos hipoglucemiantes. Se incluyeron diecinueve ECA (12 ensayos de grupos paralelos y 7 ensayos cruzados), con un total de 1.412 participantes, de los cuales el 4,0% tenían diabetes tipo 1.

La TH redujo la HbA1c (diferencia de medias 20,56% [IC del 95%: 20,80 a 20,31], 26,08 mmol/mol [IC del 95%: 28,80, 23,36]) y la glucosa en ayunas (diferencia de medias 21,15 mmol/l [IC del 95%: 21,78, 20,51]).

Limitaciones: De los estudios incluidos, el 50% tenían alto riesgo de sesgo.

Conclusiones: Cuando se considera la TH posmenopáusica para los síntomas de la menopausia en mujeres con diabetes tipo 2, se espera que la TH tenga un impacto de neutro a beneficioso en la regulación de la glucosa. La evidencia del efecto de la TH posmenopáusica en mujeres con diabetes tipo 1 fue limitada.

*El original no contiene palabras clave.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.

Reglamento de Publicaciones Revista SAEGRE

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

Generalidades

Se podrán enviar artículos para publicar en las siguientes secciones:

- Trabajo Original de Investigación
- Revisión y Actualización
- Casos clínicos
- Análisis Crítico de la Bibliografía

Formato del artículo

Los manuscritos deben tipearse a doble espacio en papel tamaño A4, en Word for Windows, fuente Times New Roman, tamaño 12, texto justificado.

Envío de artículos

El artículo debe enviarse por intermedio de la plataforma virtual.

Todos los artículos enviados deberán incluir en la primera página:

Título completo del artículo: en castellano y en inglés; en negrita, nombre y apellido del/los autor/es; título profesional; institución/es en la cual se desempeña cada autor, ciudad y país de dicha/s institución/es; dirección postal y electrónica del autor principal, sección de la revista a la que corresponde el artículo y conflicto de intereses. Se deberá incluir además un título breve, de menos de 50 caracteres.

Ejemplo:

Artículo Original

Estados Hiperprolactinémicos: Correlación Bioquímica, Clínica y Etiológica

Hyperprolactinemic States: Biochemical, Clinical and Etiological Correlation

Masmud Florencia², Petroni Jorgelina², Lopardi Mónica², Belingeri Soledad¹

¹Jefe Sección Endocrinología y Metabolismo Hospital General de Agudos J.M. Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

²Médico de Planta Sección Endocrinología y Metabolismo Hospital General de Agudos J.M. Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia: Florencia Masmud. endopenna@gmail.com. Pedro Chutro 3380. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Conflictos de Interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Resumen/Abstract: debe incluirse un resumen en español y en inglés, con una extensión máxima de 250

palabras, sin tablas o figuras.

Palabras Clave/Key words: pueden incluirse hasta 6 palabras clave en inglés y español.

Ejemplo:

Palabras Clave: prolactina, hiperprolactinemia, etiología, prolactinoma, fármacos.

Key words: prolactin, hyperprolactinemia, etiology, prolactinoma, drugs.

Trabajos originales de investigación

Los trabajos originales deben incluir las siguientes secciones: **Introducción, Materiales y métodos; Resultados; Discusión y Conclusiones.** Máximo total de 6000 palabras.

Pueden incluirse hasta 4 tablas y 4 figuras con sus respectivos epígrafes.

Los epígrafes de las tablas y/o figuras deben incluirse en el texto donde se desea insertar la tabla y/o figura (ver tablas, figuras y epígrafes)

Deben indicarse las normas y directrices éticas y los métodos estadísticos utilizados.

Casos clínicos

Los casos clínicos deben ser concisos destacando el contenido relevante del caso.

Deben incluir **Introducción, reporte de caso y discusión o conclusiones.** Máximo total de 5000 palabras. Pueden incluirse hasta 4 tablas y 4 figuras con sus respectivos epígrafes.

Actualizaciones y Revisiones

Las revisiones deben incluir **introducción, revisión** (pueden incluirse subtítulos o diferentes aspectos a revisar) y **conclusión o discusión final.** Máximo total de 6000 palabras.

Pueden incluirse hasta 4 tablas y 4 figuras con sus respectivos epígrafes.

Análisis Crítico de la bibliografía

Esta sección consiste en aportes y discusión por expertos de un artículo seleccionado de la literatura aportando fundamentos de la bibliografía.

Máximo total de 3000 palabras por experto invitado.

Referencias bibliográficas

Todas las publicaciones deben asociarse a referencias bibliográficas que fundamenten el contenido. El texto de la bibliografía se excluye del total de palabras obligatorias por publicación.

Máximo 50 referencias por artículo.

Formato de mención de las referencias bibliográficas: Estilo **Vancouver.**

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 a la 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. Si el trabajo tuviera más de 6 autores debe colocarse "et al."

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.

Se solicita prestar especial atención para incluir y utilizar el formato apropiado al citar las referencias bibliográficas.

Formato de referencias bibliográficas "Vancouver". Ejemplos:

• Artículos de Revistas

1. Takihara H, Sakatoku J, Cockett ATK. The pathophysiology of varicocele in male infertility. *Fertil Steril*. 1991; 55:861-8.
2. En caso de querer incluir Doi debe insertarse luego de la mención de la referencia bibliográfica correspondiente.

• 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 dis-*

ease, Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-72.

Abreviaturas y símbolos

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

Tablas, Figuras y Epígrafes

• **Tablas:** deberán tipearse a doble espacio en páginas separadas y sernumeradas en números arábigos consecutivos, entre paréntesis, en letra mayúscula y en el orden que fueron citadas en el texto por primera vez. Ejemplo (**TABLA 1**).

Los textos explicativos deben ser breves y se incluirán al pie de la tabla. En caso de aclaración de siglas deben incluirse al pie y utilizar letras minúsculas en forma secuencial (a, b, c, etc.) en superíndice.

• Figuras (Ilustraciones, imágenes) y Epígrafes

Las fotografías, imágenes, ilustraciones o gráficos se enviarán en, formato digital y con la mayor resolución posible en archivo aparte en formato ".jpg o .tif".

Deben cargarse en la plataforma digital de la revista.

Se referirán en el texto entre paréntesis, en letra mayúscula y en números arábigos consecutivos, ejemplo (**FIGURA 1**).

En las micrografías se debe indicar la escala o el aumento que se usó.

Los **epígrafes** (aclaraciones de las figuras) deberán tipearse a doble espacio al pie de la figura correspondiente, incluidos en el texto donde debe aclararse a que figura corresponden.

El material ilustrativo y tablas debe ser original.

NO pueden incluirse ilustraciones, imágenes o gráficos tomados de la literatura sin que conste la autorización del/los autor/es.



REVISTA SAEGRE

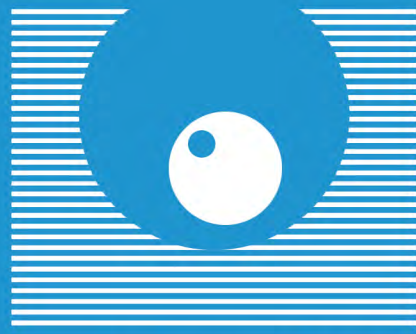
www.revistasaege.com.ar

ISSN 2469-0252 (en línea)

Entidad editora
SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y
REPRODUCTIVA

Viamonte 2660 6ºD (1056). Ciudad de Buenos Aires – Argentina
+54 (11) 4961 0290

www.saege.org.ar – saege@saege.org.ar



SAEGRE

REVISTA SAEGRE

Entidad editora

**Sociedad Argentina de Endocrinología
Ginecológica y Reproductiva**