

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



ARTÍCULO ORIGINAL

Edad al primer parto en mujeres de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Análisis exploratorio, 1950–2024

Brocato, M, Consoli A, Dickerhof D, García Ballester MC, Marecos K, Martínez M, Mild M, Nofal S, Rivero A, Rodríguez AP, Tani M, Uzal L, Ferré L, Martínez AG.

REVISIÓN

Pubertad Precoz Periférica

Villegas N, Serralta L, Pascheta R.

Obesidad materna: impacto en la descendencia

Correia RB, Gómez Giglio FD.

CASO CLÍNICO

Síndrome de duplicación de la glándula pituitaria-plus asociada a pubertad precoz: Informe de caso

Rampi MG, De la Puente R, Figueroa V.

ANÁLISIS CRÍTICO DE LA BIBLIOGRAFIA

La interfaz materno-placentario-fetal: Adaptaciones del Eje Hipotálamo Hipofisario Adrenal, los mediadores inmunitarios post estrés materno y la exposición prenatal al alcohol

Rabinovich Orlandi I, Hoffay MV

Directriz para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la infertilidad

Vazquez-Levin MH



GYNecOLOGICAL eNDOCRINOLOGY

THE 40TH ANNIVERSARY CONGRESS

MARCH 4-6 2026
ROME, ITALY



SAEGRE presente en 40° ISGE “Out-of-the-ordinary topics in Gynecological Endocrinology” - Scientific Society Symposium



ISGE 9 Scientific Society Symposium - March 5 - 11:50-13:20

- Unveiling the Role of chronic stress and inflammation in aging and degenerative diseases.
Dra. Sandra Demayo
- The hidden connection between microbiota -hormone-cancer during the climacteric. What's new?
Prof. Dra. Blanca Campostrini
- Bone-Muscle Crosstalk in Health and Disease.
Dra. Soledad Belingeri
- Environment and Woman's Health: A complex and multifaceted Relationship.
Dra. Yanina Azas
- Discussion: Dra. Mariana Jarlip - Dra. Solanage Cieri
- Chair del Simposio: Dr. Fabián Gómez Giglio

SAEGRE es Excelencia Académica

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)

Volumen XXXIII • Nº 1 • Enero - junio 2026 • ISSN 2469-0252 (en línea)

COMITÉ EDITORIAL

Directora Científica:

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

Secretaria:

Carolina Beatriz Yulán. Bioquímica Especialista en Endocrinología. Magister en Gestión de Sistemas y Servicios de Salud, Universidad Nacional de Rosario, Argentina. Bioquímica de Planta Hospital Regional de Ushuaia Ernesto Campos. Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur, Argentina.

Editoras Asociadas:

Dra. Paula Torres. Médica, Especialista en Ginecología de la Universidad Nacional de La Plata. Argentina. Médica de Planta del Consultorio de Ginecología en Adolescentes y Planificación Familiar, Hospital Zonal de Agudos Dr. Ricardo Gutiérrez. La Plata. Argentina.

Dra. Natalia Lorena Villegas. Médica, Especialista en Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Médica de Planta, consultorio de Endocrinología Infantil Hospital General de Agudos José María Penna, CABA, Argentina. Ayudante de Primera, Carrera de Médico Especialista en Pediatría, Facultad de Medicina, UBA. Argentina.

Dra. Rocío Macarena Córdoba. Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia (UBA). Miembro del cuerpo docente de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y

Reproductiva. "Obstetrics & Gynaecology Registrar" Royal Women's Hospital, Australia.

Dra. María José Rivas. Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Fellow de Uroginecología. Médica Adscrita de la Unidad Obstétrica y Ginecológica de Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dra. M. Graciana Nuccetelli. Médica Ginecóloga. Especialista en Endocrinología Ginecológica y Ginecología Infanto Juvenil. Secretaria general de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Neuquén (SOGINEU).

COMISIÓN DIRECTIVA 2025

Presidente

Prof. Dra. Blanca M. Campostrini

Vicepresidente

Dra. Sandra C. Demayo

Secretario General

Dr. Fabián Gomez Giglio

Prosecretaria

Dra. Yamile Mocarbel

Tesorera

Dra. Yanina Azas

Protesorera

Dra. Karina Stemberg

Vocales Titulares

Dra. Soledad Belingeri

Prof. Dra. María Mercedes Lasaga

Dra. Carolina Simonet

Dr. Ignacio Castagnasso

Vocales Suplentes

Dra. Valeria Servetti

Bioq. Estela D'Isa

Dra. Fernanda González de Chazal

Comisión Revisora de Cuentas

Miembros Titulares

Dra. Silvana Perez Andrada

Dra. María Teresa Brasesco

Dra. Paula Andrea Torres

Miembros Suplentes

Dr. Santaella Hernán

Dra. Carolina Yulan

Dra. María José Iturriz

Directora Académica

Dra. Sandra Demayo

Comité de Certificación y Recertificación

Autoridades:

Dra. Estela D'Isa, Dra. Gisella Di Pietro, Dr. Fabián Gómez Giglio, Dra. Carolina Yulán.

Editor propietario

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - SAEGRE

Domicilio

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

Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor

Exp. Nº 14961376. ISSN 2469-0252 (en línea)

Periodicidad

Semestral

Producción y comercialización

SAEGRE

Diseño gráfico

Glicela Díaz

Asesor editorial

Lic. Marcelo Barbieri

Revista indizada en:



Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

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

Tel.: (5411) 4961-0290

saegre@saegre.org.ar • www.saegre.org.ar



WEBINAR SAE GRE INTERNACIONAL “NUEVO PARADIGMA EN LA TERAPIA HORMONAL DE LA MENOPAUSIA: EVIDENCIA ACTUAL, SEGURIDAD Y POSICIONAMIENTO DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS INTERNACIONALES”

28 DE MARZO - 9.30 HS 



Modalidad virtual
plataforma zoom

PRESIDENTES

Dra.Sandra Demayo - Prof.Dra.Blanca Campostrini

COORDINADORES

Prof. Dra. Soledad Belingeri- Dra.Yanina Azas- Prof.Dra.Mercedes Lasaga

SECRETARIOS

Dr.Ignacio Castagnasso- Bioq. Estela D'Isa- Dra.Maria Teresa Brasesco

APORTES Y DISCUSIÓN

Dres: Gustavo Gomez Tabares(Colombia) – Enrique Herrera (Colombia) -
Patricio Barriga Poley (Chile)– Carmen Troya (Panama) – Azmy Birdi (UK)



RELATORES



“Estado actual de la Terapia Hormonal de la Menopausia: indicaciones, esquemas vigentes y prescripción personalizada”
Dr. Cuauhtemoc Celis Gonzalez (Mexico)



“Consenso de las sociedades científicas internacionales y marcos regulatorios: criterios para una prescripción segura, basada en evidencia, y delimitación de terapias no recomendadas”
Prof. Dr. Alejandro Paradas Caba (Republica Dominicana)



“Andrógenos en la mujer: indicaciones basadas en evidencia, oportunidades terapéuticas y desafíos en la práctica clínica”
Prof. Dra. Blanca Campostrini (Argentina)



“Terapia Hormonal de la Menopausia y función cerebral: neurocognición, Stress, trastornos del ánimo y circuitos de recompensa”
Dra. Sandra Demayo (Argentina)



“Riesgo cardiovascular y terapia hormonal de la menopausia: de la advertencia a la confianza. Reevaluando Estrategias Terapéuticas Cardiovasculares tras las Decisiones de la FDA”
Prof. Dr. Nilson de Melo (Brasil)



Auspicia

MÉTODO SAEGRÉ

MÁXIMO NIVEL ACADÉMICO INTERNACIONAL
BASADO ABSOLUTAMENTE EN EVIDENCIA
CIENTÍFICA ACTUALIZADA





Cursos superiores

Modalidad Virtual con encuentros
sincronicos mensuales por zoom

¡NUEVOS!



Curso avanzado Intensivo de Psiconeuroinmunoendocrinología (PINE):

enfoque interdisciplinario desde los fundamentos
fisiopatológicos a la aplicación clínica

650 hs

600 créditos



Curso Superior Anual de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva:

Bases bioquimicas para la práctica clínica.

500 hs

500 créditos

Inscripción en www.saegre.org.ar

¡ABIERTA LA
INSCRIPCIÓN!

Modalidad
virtual

El método SAEGRE para la formación continúa.
SAEGRE es excelencia académica

ÍNDICE

ARTÍCULO ORIGINAL

Edad al primer parto en mujeres de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Análisis exploratorio, 1950–2024 9

Brocato, M, Consoli A, Dickerhof D, García Ballester MC, Marecos K, Martínez M, Mild M, Nofal S, Rivero A, Rodríguez AP, Tani M, Uzal L, Ferré L, Martínez AG

REVISIÓN

Pubertad Precoz Periférica 17
Villegas N, Serralta L, Pascheta R.

Obesidad materna: impacto en la descendencia 27
Correia RB, Gómez Giglio FD

CASO CLÍNICO

Síndrome de duplicación de la glándula pituitaria-plus asociada a pubertad precoz: Informe de caso 41
Rampi MG, De la Puente R, Figueroa V

ANÁLISIS CRÍTICO DE LA BIBLIOGRAFÍA

La interfaz materno-placentario-fetal: Adaptaciones del Eje Hipotálamo Hipofisario Adrenal, los mediadores inmunitarios post estrés materno y la exposición prenatal al alcohol 47
Rabinovich Orlandi I, Hoffay MV

Directriz para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la infertilidad 54
Vazquez-Levin MH

INDEX

ORIGINAL ARTICLE

Age at first birth among women in Buenos Aires city: Exploratory analysis, 1950–2024 9

Brocato, M, Consoli A, Dickerhof D, García Ballester MC, Marecos K, Martínez M, Mild M, Nofal S, Rivero A, Rodríguez AP, Tani M, Uzal L, Ferré L, Martínez AG

REVIEW

Peripheral Precocious Puberty 17
Villegas N, Serralta L, Pascheta R.

Maternal Obesity: Impact on Offspring 27
Correia RB, Gómez Giglio FD

CASE REPORT

Duplication of the pituitary gland-plus syndrome associated with precocious puberty: Case report 41
Rampi MG, De la Puente R, Figueroa V

LITERATURE ANALYSIS

The maternal-placental-fetal interface: Adaptations of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and immune mediators following maternal stress and prenatal alcohol exposure 47
Rabinovich Orlandi I, Hoffay MV

Guideline for the prevention, diagnosis and treatment of infertility 54
Vazquez-Levin MH



Cursos superiores

Edición actualizada.

Nuevos contenidos y up date



Curso de Especialización Superior en Climaterio

“De la comprensión desde la Endocrinología ginecológica al tratamiento integral del Climaterio”.

456 hs

400 créditos



Curso Avanzado en Ginecología Infanto Juvenil

“Atención integral de la salud de la adolescente desde la perspectiva de la Endocrinología Ginecológica”.

436 hs

400 créditos

Bianual de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Edición 2025 - 2026. Se cursa 2do año.

800 hs

800 créditos

¡ABIERTA LA INSCRIPCIÓN!

Modalidad virtual



Encuentros sincrónicos por Zoom mensuales

Inscripción en www.saegre.org.ar

El método SAEGRÉ para la formación continúa.
SAEGRE es excelencia académica

Edad al primer parto en mujeres de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Análisis exploratorio, 1950–2024

Age at first birth among women in Buenos Aires city: Exploratory analysis, 1950–2024

María Brocato¹. Estudiante de Ciencias Biológicas; Agustina Consoli¹. Estudiante de Ciencias Biológicas; Diana Dickerhof¹. Estudiante de Ciencias Biológicas; María Clara García Ballester¹. Estudiante de Ciencias Biológicas; Karen Marecos¹. Estudiante de Ciencias Biológicas; Miranda Martínez¹. Estudiante de Ciencias Biológicas; Melina Mild¹. Estudiante de Ciencias Biológicas; Simón Nofal¹. Estudiante de Ciencias Biológicas; Agustina Rivero¹. Estudiante de Ciencias Biológicas; Ana Paula Rodríguez¹. Estudiante de Ciencias Biológicas; Milagros Tani¹. Estudiante de Ciencias Biológicas; Lucas Uzal¹. Estudiante de Ciencias Biológicas. Lilian Ferré¹. PhD en Ciencias Biológicas; *Alejandro Gustavo Martínez^{1,2,3}. PhD en Ciencias Biológicas.

¹ Universidad de Belgrano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Medicina Reproductiva Fertilis, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

³ Red Latinoamericana de Reproducción Asistida, Montevideo, Uruguay.

*Correspondencia: agmartinez@fertilis.com.ar

Declaración de conflictos de intereses: las personas autoras declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento: ninguna.

Fecha de recepción: 7 de julio de 2025

Fecha de aceptación: 11 de diciembre de 2025

Fecha de publicación: 31 de enero de 2026

Resumen

INTRODUCCIÓN: Ante los desafíos de la vida moderna el rol de las mujeres en la sociedad ha experimentado grandes cambios si se lo compara con décadas pasadas. Gracias a estos cambios hoy las mujeres se desenvuelven en diversos ámbitos laborales a la par de los hombres. Para que este progreso fuera posible, en muchos casos las mujeres han decidido posponer su maternidad, un fenómeno muy difundido en los países occidentales. La consecuencia de esto es que se ve afectado el potencial reproductivo ya que, en las mujeres, alrededor de los 35 años se produce un descenso de su fertilidad. Pese a ello, en Argentina la información respecto a esta problemática es escasa. **OBJETIVO:** Estudiar si ha variado entre las décadas de 1950 y 2020 la edad de la mujer al primer parto en la Ciudad de Buenos Aires. **MATERIALES y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal, desarrollando una encuesta que fue respondida por 1031 personas. Las respuestas fueron analizadas mediante el test de Mann-Whitney. **RESULTADOS:** Luego del análisis se observó que, en la comparación entre las décadas de 1950, 1960 y 1970 con las décadas del 2000, 2010 y la primera mitad

de la década de 2020 en la Ciudad de Buenos Aires se registró un incremento significativo en la edad de las mujeres al primer parto, pasando de 22-23 años a 27-29 años, respectivamente. **DISCUSIÓN:** Si bien hace falta ampliar la investigación para confirmar estos hallazgos se considera que este trabajo podría constituir el inicio de la difusión sobre el tema.

Palabras clave: Primer Parto; Edad Reproductiva; Potencial Reproductivo; Edad Materna.

Abstract

INTRODUCTION: In the face of the challenges of modern life, the role of women in society has undergone great changes compared to past decades. Thanks to these changes, today women develop in various work areas on a par with men. In order for this progress to be possible, in many cases women have decided to postpone motherhood, a phenomenon that is widespread in Western countries. The consequence of this is that reproductive potential is affected since, in women, around the age of 35 there is a decrease in fertility. Despite this, in our country there is little information regarding this problem.

OBJECTIVE: To study whether the age of women at first childbirth in the City of Buenos Aires has varied between the 1950s and 2020. **MATERIALS and METHODS:** An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out, developing a survey which was answered by 1031 people. The responses were analyzed using the Mann-Whitney test. **RESULTS:** After the analysis, it was observed that, in the comparison between the 1950s, 1960s and 1970s with the 2000s, 2010s and the first half of the 2020s in the City of Buenos Aires, there was a significant increase in the age of women at first delivery, going from 22-23 years to 27-29 years, respectively. **DISCUSSION:** Although further research is needed to confirm our findings, we believe that this work could be the beginning of a dissemination work on the subject.

Key words: First Labor; Reproductive Age; reproductive potential; Maternal Age.

INTRODUCCIÓN

Numerosas publicaciones muestran que se está produciendo un retraso en la edad en la que las mujeres tienen su primer hijo/a tanto en países de Occidente como de Oriente¹. Este fenómeno se relaciona con los desafíos de la vida moderna, los cuáles han provocado que el rol de la mujer en la sociedad haya experimentado grandes cambios si se lo compara con su rol en la primera mitad del siglo XX, encontrándola involucrada en gran número de tareas profesionales. Gracias a estos cambios hoy las mujeres se desenvuelven en diversos ámbitos laborales a la par de los hombres. Este hecho permite encontrar mujeres al frente de empresas, dirigiendo centros médicos o de investigación, llevando adelante su propia empresa, trabajando como profesionales independientes, entre otras ocupaciones.

Para que este progreso fuera posible, en muchos casos las mujeres han decidido posponer la edad del inicio de ejercicio de su maternidad. En Inglaterra, España y Estados Unidos se observa que entre 1980 y 2020 el promedio de edad en el que las mujeres tienen su primer parto ha pasado de 21-22 años a 28-31 años². Como consecuencia de esta tendencia, el potencial reproductivo de la mujer se ve afectado debido a que alrededor de los 35 años se produce un descenso de su fertilidad por causas que son de orden biológico.

En relación a esto, en Argentina, los centros de fertilidad han observado un aumento de la edad promedio

en la que las pacientes acceden a tratamientos de reproducción asistida³. Mientras que el promedio de edad de las mujeres que realizaban tratamientos de fertilidad en 2000 era de 34.1±5.8 años en 2022 la edad promedio fue 38.6±6.2 años⁴.

Pese a ello, Argentina cuenta con escasa información estadística con respecto a esta problemática. A partir de esta revisión bibliográfica, los alumnos de segundo año de la carrera de Ciencias Biológicas de la Universidad de Belgrano de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, realizaron un estudio exploratorio con el objetivo de evaluar si se produjo una variación de la edad en la cual las mujeres tienen su primer parto a lo largo del período que abarca la década de 1950 hasta la primera parte de la década de 2020 en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal. Para ello se diseñó una encuesta abierta y anónima de distribución entre habitantes de la CABA, la cual fue enviada en línea mediante Google Forms.

Se administró la encuesta a familiares y personas del entorno cercano de estudiantes de segundo año de la Carrera de Ciencias Biológicas de la Universidad de Belgrano. Esta estrategia de selección permitió abarcar una población conformada por mujeres y hombres residentes en la Ciudad de Buenos Aires, con un rango etario comprendido entre los 20 y los 80 años.

Los datos fueron recolectados durante el mes de octubre 2024, y se recibieron un total de 1031 respuestas, de las cuales se descartaron 4 por incluir respuestas confusas. Las 1027 respuestas aceptadas para la evaluación estaban compuestas por 885 de mujeres (86%) y 142 de hombres (14%).

Al recibir en numerosos casos una doble respuesta de la misma persona sobre el nacimiento del hijo/a propio/a y de la madre del/a encuestado/a permitió ampliar el número total de respuestas y de esta forma contar con 1322 respuestas analizables para esta pregunta, las cuales se distribuyeron entre 1123 mujeres (85%) y 199 hombres (15%).

Las preguntas de la encuesta fueron las siguientes:

A la mujer:

- Ocupación
- ¿Tiene hijos/as?
- Si la respuesta fue afirmativa: ¿En qué año y qué edad tenía?

Además:

- ¿En qué año y qué edad tenía su madre cuando tuvo su primer parto?
- Actividad laboral de su madre en ese momento

Al hombre:

- ¿En qué año y qué edad tenía su pareja cuando tuvo su primer parto?
- Actividad laboral de su pareja en ese momento.

Además:

- ¿En qué año y qué edad tenía su madre cuando tuvo su primer parto?
- Actividad laboral de su madre en ese momento

A aquellas mujeres que no tenían hijos se les preguntó:

- ¿Desearía tener hijos/as?
- Si la respuesta fue afirmativa: ¿A qué edad desearía tener su primer parto?

Las respuestas fueron divididas según el año del primer parto, separando los grupos por décadas comenzando en la década de 1950 y finalizando en 2024.

A partir de las respuestas recibidas la actividad laboral de las madres fue dividida en cuatro grupos:

- Amas de casa
- Estudiante
- Trabajadoras no profesionales
- Profesionales con grado terciario/universitario

Análisis estadístico:

Los resultados fueron analizados mediante un test de Mann-Whitney empleando el programa Graph-Pad InStat 9.4. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos.

La encuesta fue aprobada por el Comité de Ética de Medicina Reproductiva de Fertilis.

RESULTADOS

Cuando se comparó la edad promedio del primer nacimiento según los períodos estudiados se encontraron diferencias significativas entre las décadas de 1950, 1960 y 1970 comparadas con las décadas de 2000, 2010 y la década de 2020 hasta el año 2024. Las décadas de 1980 y 1990 no mostraron diferencias con el resto de las décadas analizadas (ver Tabla 1).

A continuación, se detalla la distribución de la actividad laboral que desarrollaban las mujeres al momento de la gestación de su primer parto (ver Tabla 2).

Cuando se comparó la edad promedio del primer nacimiento según los períodos estudiados analizando el tipo de actividad que desarrollaba la progenitora en ese momento se encontraron diferencias significativas entre las décadas de 1950 a 1990 comparadas con las décadas de 2000 a 2020 en el grupo Amas de casa, mientras que en los grupos “No Profesionales” y “Profesionales” se encontraron diferencias significativas entre las décadas de 1950 a 1970 comparadas con las décadas de 2000 a 2020 (ver Tabla 3).

Del total de mujeres encuestadas el 28,7% (254/885) respondió que tenía al menos un hijo/a y el 71,3%

Tabla 1: Comparación de la edad promedio a la que las mujeres tuvieron su primer parto según las décadas analizadas. N 1322.

Década	N	Edad promedio
1950-1959	91	22.2±2.5 a
1960-1969	84	22.8±3.2 a
1970-1979	101	22.6±3.1 a
1980-1989	124	24.7±4.4 ab
1990-1999	215	25.1±3.5 ab
2000-2009	459	27.6±6.2 b
2010-2019	207	28.7±5.8 b
2020-2024	41	28.8±6.0 b
Total	1322	

(a,b) Difieren significativamente ($p < 0.05$)

Tabla 2: Distribución de la población de mujeres según la ocupación que desarrollaban al momento de llevar adelante la gestación de su primer hijo/a.

	N	Ama de casa	Estudiante	No profesional	Profesional
1950-1959	91	48	0	36	7
1960-1969	84	59	0	20	5
1970-1979	101	46	2	41	12
1980-1989	124	42	3	57	22
1990-1999	215	42	2	91	80
2000-2009	459	127	4	264	64
2010-2019	207	76	2	99	30
2020-2024	41	10	0	29	2

Tabla 3: Comparación de la edad promedio en que las mujeres tuvieron su primer hijo/a de acuerdo la ocupación que desarrollaban al momento de llevar adelante la gestación según las décadas analizadas.

	Edad de la mujer	N	Edad a la que desea tener su primer hijo/a	No profesional	Profesional
1950-1959	91	21.8±2.2 a	0	21.9±2.7 a	24.6±2.5 a
1960-1969	84	21.6±3.1 a	0	21.8±2.7 a	24.3±3.7 a
1970-1979	101	22.2±2.5 a	22.0±1.4	21.9±3.5 a	23.8±4.7 a
1980-1989	124	23.2±3.3 a	22.0±1.0	24.2±3.1 ab	26.2±4.6 ab
1990-1999	215	23.8±3.3 a	23.5±0.7	25.7±2.9 ab	26.3±4.0 ab
2000-2009	459	26.8±4.3 b	22.5±1.3	26.9±4.1 b	28.6±5.1 b
2010-2019	207	28.8±5.1 b	22.0±1.4	27.9±4.5 b	30.1±4.6 b
2020-2024	41	28.1±5.2 b	0	29.7±4.3 b	29.5±0.7 b

Tabla 4. Edad deseada para el nacimiento del primer hijo/a entre las mujeres encuestadas que aún no habían atravesado su primer alumbramiento, analizada según rangos etarios.

Edad de la mujer	N	Edad a la que desea tener su primer hijo/a
≤20 años	124	29.1±2.4
21-25 años	98	30.2±1.9
26-30 años	71	32.4±2.8
Total	293	29.8±3.1

(631/885) que no tenían hijos/as. Al ser consultadas las mujeres de este segundo grupo si deseaban tener hijos/as el 46,4% (293/631) respondió afirmativamente, el 23,2% (146/631) respondió negativamente y el 30,4% (192/631) respondió no saberlo. Finalmente, entre el grupo de mujeres que respondieron afirmativamente expresaron que, en promedio, la edad en que deseaban tener su primer parto era 29.8±3.1 años (ver Tabla 4).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos deben analizarse en el contexto del proceso de transformación sociolaboral que se ha observado en Argentina desde finales del siglo XX y comienzos del siglo XXI, caracterizado por un aumento sostenido de la participación femenina en el mercado laboral y, particularmente, en puestos de responsabilidad profesional y de gestión. Según datos oficiales

recientes, en Argentina la tasa de actividad de mujeres alcanzó el 52,2 % en el primer trimestre de 2023, lo que evidencia un incremento sostenido en la participación femenina en el mercado laboral formal⁵. Este fenómeno ha sido documentado en sectores específicos como la salud, la investigación científica, la administración pública y el trabajo autónomo, configurando un escenario en el que la mujer asume funciones que tradicionalmente eran desempeñadas por varones. En este contexto, los hallazgos del presente estudio permiten interpretar cómo estos cambios estructurales inciden en las percepciones, experiencias y decisiones vinculadas a la maternidad dentro del grupo analizado.

Para que este progreso fuera posible, en muchos casos las mujeres han decidido posponer su maternidad. Este es un fenómeno muy difundido en los países occidentales. Según la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico este es un fenómeno mundial que abarca tanto a países europeos, como asiáticos y americanos^(6,7). Tal es el caso de España en donde la edad promedio a la que la mujer tiene su primer parto ha aumentado registrando un promedio de edad de 29,2 años en 2000 y de 31,7 años en 2023⁸. Casos similares se registran en los Estados Unidos donde en los últimos 30 años se observa que el promedio de edad en el que la mujer tiene su primer hijo ha pasado de 21-22 años a 28-30 años^{9,10}.

En el Reino Unido las estadísticas publicadas revelan que el número de mujeres que aún no tienen un hijo/a antes de cumplir los 30 años o que no desean tener descendencia ha aumentado un 32% en los últimos 50 años¹¹. El número de mujeres que no han tenido su primer parto a los 30 años ha ido aumentando de forma constante desde el mínimo del 18% para las mujeres nacidas en 1941. Los resultados muestran que los niveles más bajos de fecundidad en las personas que actualmente tienen 20 años indican que esta tendencia es probable que continúe. Esto también está acompañado por una disminución en el número promedio de nacimientos. Mientras que en la década de 1950 el número promedio de hijos/as de una mujer era de alrededor de dos, en la actualidad, la tendencia muestra que en la actualidad el número promedio es cercano a un niño/a nacido por mujer¹².

La consecuencia de esto es que se ve afectado el potencial reproductivo ya que, en las mujeres, alrededor de los 35 años se produce un descenso de su fertilidad.

Es por eso que los centros de fertilidad de Argentina han observado un aumento de la edad promedio en la que las pacientes acceden a los tratamientos de reproducción asistida⁴. Ese potencial reproductivo disminuido en la mujer se verá reflejado a nivel poblacional en la disminución de la tasa de natalidad.

La edad a la cual las mujeres comienzan su vida reproductiva constituye uno de los factores demográficos determinantes de la tasa de natalidad de una población^(13,14). La tasa de fecundidad es una de las variables demográficas más importantes para evaluar la tendencia de crecimiento de la población. La reducción de la fecundidad es relevante ya que es uno de los factores que condiciona el crecimiento de la población de un país o región. Es lógico pensar que una población con baja tasa de fecundidad verá incrementada la proporción de personas de edad avanzada con respecto a la de población joven. Podemos decir entonces, que esa población estará envejeciendo¹⁵.

Argentina cuenta con escasas estadísticas con respecto a esta problemática. Es por eso que el presente estudio aporta información relevante sobre el tema. Pese a ello, se debe tener en cuenta que la encuesta fue realizada principalmente a residentes de la CABA, lo cual representa una limitación para extrapolar estos hallazgos al resto del país. La Dirección General de Estadísticas y Censos de la CABA ha publicado un relevamiento que abarca las décadas de 1990, 2000 y 2010¹⁶, dado esto, el presente trabajo aporta nuevos datos, ampliando el relevamiento a un rango de años mayor, comenzando en la década de 1950 hasta comienzos de la década de 2020.

El presente estudio muestra un aumento estadísticamente significativo en la edad en la cual la mujer tiene su primer parto en el universo encuestado: 22.2±2.5 años en la década de 1950 vs. 28.8±6.0 en la década de 2020. Hemos encontrado que este fenómeno está acompañado por un aumento en el porcentaje de mujeres que trabajan fuera de sus casas. Además, una amplia proporción de las mujeres encuestadas que aún no habían tenido su primer parto expresaron su deseo de retrasar la maternidad. En promedio 293 mujeres encuestadas en esta categoría expresaron que la edad a la deseaban tener su primer parto era 29.8±3.1 años.

Las causas de este fenómeno son múltiples, entre ellas las más importantes son el mayor acceso de la mujer a carreras profesionales, a una mayor inserción laboral y a la necesidad económica en tiempos de crisis

que hace que la mujer deba trabajar para aportar dinero al hogar¹⁷. Todo esto tiene un marcado efecto sobre la tasa de fecundidad de la población, ya que la edad del nacimiento del primer hijo en la CABA se acerca a los 35 años, momento en el cual comienza a decrecer la fertilidad de la mujer¹⁸. Este hecho provocará que muchas mujeres encuentren dificultad cuando busquen tener un segundo o un tercer hijo. De hecho, en el último reporte publicado en el año 2024 por la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida se puede observar que ha aumentado el porcentaje de mujeres de edad ≥ 35 años que acceden a tratamiento de fertilidad no solo en Argentina sino en Latinoamérica en general³. Al mismo tiempo ha aumentado el número de mujeres que deciden criopreservar ovocitos a edades tempranas (25-30 años) con el objetivo de posponer su maternidad¹⁹⁻²¹.

Si bien será necesario desarrollar estudios de mayor alcance para confirmar los hallazgos presentados y analizar su correlación con el resto de las jurisdicciones de Argentina, los resultados obtenidos permiten considerar

este trabajo como un primer paso de alta relevancia para la difusión e investigación sobre la temática. Esta aproximación exploratoria, aún no sistematizada, abre la posibilidad de avanzar hacia estudios retrospectivos más robustos, sustentados en el relevamiento de fuentes de información oficiales y de organismos internacionales —tales como el Registro Nacional de las Personas, las Estadísticas Vitales de la Dirección de Información y Estadísticas en Salud del Ministerio de Salud de la Nación, el Instituto Nacional de Estadística y Censos, la Organización Mundial de la Salud, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico y el Banco Mundial, entre otros— cuyos sistemas de registro se caracterizan por la recolección sistemática de datos y la aplicación de metodologías validadas.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Natacha Salomé Lima por la valiosa revisión del manuscrito.

Referencias Bibliográficas

- GBD 2021 Fertility and Forecasting Collaborators. Global fertility in 204 countries and territories, 1950-2021, with forecasts to 2100: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2057-2099. doi:10.1016/S0140-6736(24)00550-6
- Kaneda Y, Yamashita E, Kaneda U, Tanimoto T, Ozaki A. Japan's Demographic Dilemma: Navigating the Postpandemic Population Decline. *JMA J*. 2024 Jul 16;7(3):403-405. doi: 10.31662/jmaj.2024-0010. Epub 2024 Jun 3. PMID: 39114623; PMCID: PMC11301048.
- Zegers-Hochschild F, Crosby JA, Musri C, Petermann-Rocha F, Borges de Souza MC, Martinez AG, et al. ART in Latin America: the Latin American Registry, 2020. *Reprod Biomed Online*. 2024; 49(2):104272.
- Zegers-Hochschild F, Crosby JA, Musri C, Petermann-Rocha F, Martinez G, Nakagawa H, et al. Assisted Reproductive Technologies in Latin America: the Latin American Registry, 2021. *JBRA Assist Reprod*. 2025 Mar 12;29(1):167-190. doi: 10.5935/1518-0557.20240107. PMID: 40073223; PMCID: PMC11867253.
- Matsuura H. Further acceleration in fertility decline in 2023: deviation of recently published provisional fertility estimates in selected OECD countries from those in the 2022 revision of the world population prospects. *Biodemography Soc Biol*. 2024 Apr-Jun;69(2):55-56. doi: 10.1080/19485565.2024.2367861. Epub 2024 Jun 14. PMID: 38873990.
- Ministerio de las Mujeres, Géneros y Diversidad; Observatorio de las Violencias y Desigualdades por Razones de Género, Igualar. Informe la participación de las mujeres en el trabajo, el ingreso y la producción - Primer trimestre 2023. [Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2020/08/informe-desigualdad-en-el-trabajo-igualar-1er-trimestre-2023-v4.pdf>]
- Nguyen TTL, Nguyen VC. Factors associated with future fertility intentions among Korean women of childbearing age in Seoul: a cross-sectional study. *Womens Health Nurs*. 2024 Dec;30(4):288-298. doi: 10.4069/whn.2024.12.06.1. Epub 2024 Dec 30. PMID: 39756473; PMCID: PMC11700716.
- Riederer B, Beaujouan É. Explaining the urban-rural gradient in later fertility in Europe. *Popul Space Place*. 2023 Oct 31;30(1):psp.2720. doi: 10.1002/psp.2720. PMID: 38213311; PMCID: PMC7615507.
- Magnus MC, Wilcox AJ, Fadum EA, et al. Growth in children conceived by ART. *Hum Reprod*. 2021;36(4):1074-1082. doi:10.1093/humrep/deab007.
- Osterman MJK, Hamilton BE, Martin JA, Driscoll AK, Valenzuela CP. Births: Final Data for 2022. *Natl Vital Stat Rep*. 2024 Apr;73(2):1-56. PMID: 38625869.
- Schummers L, Hacker MR, Williams PL, Hutcheon JA, Vanderweele TJ, McElrath TF, et al. Variation in relationships between maternal age at first birth and pregnancy outcomes by maternal race: a population-based cohort study in the United States. *BMJ Open*. 2019 Dec 15;9(12):e033697. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033697. PMID: 31843851; PMCID: PMC6924831.
- Kayode GA, Judge A, Burden C, Winter C, Draycott T, Thilaganathan B, Lenguerrand E; Tommy's National Centre for Maternity Improvement. Temporal trends in stillbirth over eight

- decades in England and Wales: A longitudinal analysis of over 56 million births and lives saved by improvements in maternity care. *J Glob Health*. 2022 Sep 17;12:04072. doi: 10.7189/jogh.12.04072. PMID: 36112509; PMCID: PMC9480862.
- ¹³ Esposito G, Parazzini F, Chatenoud L, Santucci C, La Vecchia C, Negri E. Parents' age and total fertility rate in selected high-income countries from Europe and North America, 1990-2020. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Aug;299:32-36. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.05.031. Epub 2024 May 26. PMID: 38824811.
- ¹⁴ Fauser BCJM, Adamson GD, Boivin J, Chambers GM, de Geyter C, Dyer S, et al. Declining global fertility rates and the implications for family planning and family building: an IFFS consensus document based on a narrative review of the literature. *Hum Reprod Update*. 2024 Mar 1;30(2):153-173. doi: 10.1093/humupd/dmad028. PMID: 38197291; PMCID: PMC10905510.
- ¹⁵ Huang W, Li X, Yang H, Huang H. The impact of maternal age on aneuploidy in oocytes: Reproductive consequences, molecular mechanisms, and future directions. *Ageing Res Rev*. 2024 Jun;97:102292. doi: 10.1016/j.arr.2024.102292. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38582380.
- ¹⁶ Aitken RJ. Population decline: where demography, social science, and biology intersect. *Reproduction*. 2024 May 31;168(1):e240070. doi: 10.1530/REP-24-0070. PMID: 38579804; PMCID: PMC11227040.
- ¹⁷ Dirección General de Estadísticas y Censos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. La fecundidad en la Ciudad de Buenos Aires - Año 2021. Ministerio de Hacienda y Finanzas del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Noviembre de 2022, p 18. [Disponible en: www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/wp-content/uploads/2022/11/lr_2022_1710.pdf]
- ¹⁸ Díaz Langou G, Caro Sachetti F. Las mujeres tienen cada vez menos hijos y más tarde. *CIPPEC*, 2017. [Disponible en: <https://www.cippec.org/textual/las-mujeres-tienen-cada-vez-menos-hijos-y-mas-tarde/>]
- ¹⁹ Nilsen AB, Waldenström U, Hjelmstedt A, Rasmussen S, Schytt E. Characteristics of women who are pregnant with their first baby at an advanced age. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Mar;91(3):353-362x. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01335.x. Epub 2012 Jan 26. Erratum in: *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Jul;91(7):881. Hjelmstedt, Anna [corrected to Hjelmstedt, Anna]. PMID: 22150020.
- ²⁰ Cascante SD, Berkeley AS, Licciardi F, McCaffrey C, Grifo JA. Planned oocyte cryopreservation: the state of the ART. *Reprod Biomed Online*. 2023 Dec;47(6):103367. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.103367. Epub 2023 Aug 24. PMID: 37804606.
- ²¹ Hirsch A, Hirsh Raccach B, Rotem R, Hyman JH, Ben-Ami I, Tsafirir A. Planned oocyte cryopreservation: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 2024 Oct 1;30(5):558-568. doi: 10.1093/humupd/dmae009. Erratum in: *Hum Reprod Update*. 2024 Oct 1;30(5):651. doi: 10.1093/humupd/dmae021. PMID: 38654466.



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.

Beneficios exclusivos para socios SAEGRE



Somos líderes
gracias a la cantidad de asociados

- **Descuentos en los cursos de formación continua.**
- **Acceso a publicaciones de expertos.**
- **Acceso a los Ateneos, Highlights y Webinars.**
- **Zona exclusiva socios.**
- **Asesoramiento gratuito para publicar en la Revista SAEGRE. Indizada y free access**

¿Quiénes pueden asociarse?

Médicos, biólogos o bioquímicos.

Más información www.saegre.org.ar

SAEGRE es excelencia académica.

Pubertad Precoz Periférica

Peripheral Precocious Puberty

*Natalia Villegas¹. Médica pediatra. Endocrinóloga infantil; Leticia Serralta¹. Médica pediatra. Endocrinóloga infantil; Romina Pascheta². Médica pediatra. Endocrinóloga infantil.

¹Hospital General de Agudos "José María Penna", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Hospital Provincial de Rosario, Ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina.

*Correspondencia: lorenanataliavillegas@gmail.com

Declaración de conflictos de intereses: las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Fuentes de financiamiento: ninguna

Fecha de recepción: 3 de noviembre de 2025

Fecha de aceptación: 9 de diciembre de 2025

Fecha de publicación: 31 de enero de 2026

Resumen

La pubertad precoz periférica (PPP), también denominada independiente de gonadotrofinas, se caracteriza por la aparición temprana de caracteres sexuales secundarios debido a la presencia de esteroides sexuales, sin la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Aunque es menos frecuente que la pubertad precoz central, su diagnóstico oportuno es esencial para evitar alteraciones en el crecimiento, maduración ósea y desarrollo psicosocial. El objetivo de esta revisión es proporcionar una actualización de la fisiopatología, clasificación, diagnóstico y tratamiento de la PPP, integrando la evidencia reciente y los avances terapéuticos; teniendo en cuenta que es una entidad con importante heterogeneidad clínica y etiológica y que constituye un desafío diagnóstico. La identificación precisa de la causa permite un tratamiento dirigido y la prevención de complicaciones.

Abstract

Peripheral precocious puberty (PPP), also known as gonadotropin-independent precocious puberty, refers to the premature development of secondary sexual characteristics caused by steroid hormone production, independent of hypothalamic-pituitary-gonadal activation. Although rarer than the central form, early recognition is essential to prevent growth and psychosocial complications. This review summarizes current knowledge on the pathophysiology, classification, diagnosis and treatment of PPP, emphasizing recent evidence and therapeutic advances; taking into account that this is a condition with significant clinical and etiological heterogeneity that poses a diagnostic challenge. Accurate identification of the cause allows for specific treatment and prevention of complications.

Palabras Clave: Pubertad Precoz Periférica; Gonadotropina Independiente; McCune-Albright; Quistes Ováricos; Inhibidores de Aromatasa.

Key words: *Peripheral Precocious Puberty; Gonadotropin-independent; McCune-Albright Syndrome; Ovarian Cysts; Aromatase Inhibitors.*

INTRODUCCIÓN

La pubertad es un proceso fisiológico complejo que marca la transición de la infancia a la edad adulta. Esta caracterizado por el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, aceleración del crecimiento y adquisición de la capacidad reproductiva. La pubertad precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad cronológica inferior a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media para una población determinada. En términos prácticos, se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños¹. Su clasificación etiológica distingue dos formas principales según su mecanismo fisiopatológico: la pubertad precoz central (PPC) o dependiente de gonadotrofinas, caracterizada por la activación temprana del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (HHG), y la pubertad precoz periférica (PPP) o independiente de gonadotrofinas (pseudopubertad precoz) resultante de la secreción de esteroides sexuales provenientes de las gónadas, glándulas adrenales, de origen ectópico o fuentes exógenas, sin participación del eje HHG^{2,3}.

Aunque la PPC es más frecuente, la PPP representa un desafío diagnóstico y terapéutico debido a su heterogeneidad etiológica. Estos incluyen desde tumores gonadales, tumores adrenales, quistes ováricos funcionales, mutaciones activantes del gen GNAS (Síndrome de McCune-Albright) y la exposición exógena a hormonas sexuales³.

La importancia de un diagnóstico oportuno reside en varias razones, algunas patologías como los tumores ováricos o suprarrenales, pueden representar condiciones potencialmente graves que requieren intervención quirúrgica urgente. Por otra parte, la exposición prolongada a esteroides sexuales durante la infancia temprana puede resultar en el cierre prematuro de las placas de crecimiento óseo y comprometer la talla final. Debemos tener en cuenta que algunas formas de PPP pueden progresar secundariamente a PPC⁴.

Un concepto importante a definir es que la pubertad precoz es isosexual cuando los signos de desarrollo sexual son consistentes con las hormonas producidas por las gónadas del individuo, mientras que en la contra-sexual los signos puberales son inconsistentes con las hormonas producidas por las gónadas del individuo⁵.

Historia y fisiopatología

Las primeras descripciones de pseudopubertad datan de mediados del siglo XX, asociadas a tumores ováricos o suprarrenales con producción de estrógenos o andrógenos. En 1936, McCune y Albright describieron la tríada de displasia fibrosa ósea, manchas café con leche y pubertad precoz posteriormente relacionada con mutaciones somáticas⁶. Estas mutaciones inducen una activación constitutiva de la enzima adenilato ciclasa y producción de AMPc, lo que conduce a la secreción hormonal autónoma en tejidos afectados⁷.

En los tumores adrenales feminizantes, la sobreexpresión de la enzima aromataza P450 (CYP19) permite la conversión local de andrógenos a estrógenos, provocando desarrollo sexual precoz en niñas sin elevación de gonadotrofinas⁸. Asimismo, los quistes ováricos autónomos pueden secretar estradiol de manera intermitente, generando episodios de telarca y/o metrorragia⁹.

Clasificación etiológica

1. Origen gonadal

- Síndrome de McCune-Albright (MAS): Es una condición infrecuente causada por mutaciones activantes del gen GNAS, que resulta de la activación constitutiva de la proteína G α con secreción episódica de estrógenos a partir de quistes ováricos⁶. La tríada clásica incluye, manchas cutáneas “café con leche” que suelen ser grandes, con bordes irregulares, hiperpigmentadas y de distribución segmentaria también llamadas en “Costa de Maine” (ver Figura 1); displasia fibrosa poliostótica (ver Figura 2), que puede presentarse como deformidades óseas, fracturas patológicas, anomalías en la marcha y dolor óseo y endocrinopatías hiperfuncionantes como tirotoxicosis, síndrome de Cushing y/o gigantismo, siendo la PPP la más común⁷. Esta condición en las células ováricas favorece la formación recurrente de quistes foliculares autónomos, uni o bilaterales, que generalmente aparecen y desaparecen en forma cíclica, resultando en niveles fluctuantes de estradiol que favorecen la aparición de telarca y/o sangrados vaginales; incluso pueden estar presentes antes de la aparición de la telarca. Asimismo, pueden presentar aceleración de la velocidad de crecimiento y adelanto de la edad ósea. En este síndrome la PPP puede ser la primer manifestación y, en general, suele ocurrir a edades tempranas,

Figura 1. Manchas en “Costa de Maine”.



entre los 3 y 4 años^{10,11}. El diagnóstico de MAS es clínico. La detección de mutaciones es variable y depende del nivel de mosaicismo en el tejido analizado y de la sensibilidad de la técnica utilizada. Los métodos de secuenciación basados en PCR presentan tasas de detección de mutaciones superiores al 80% en tejido afectado y de aproximadamente entre 20 y 30% en linfocitos de sangre periférica. Si bien la detección de una mutación patógena de GNAS puede ser útil para establecer el diagnóstico, un resultado negativo no la descarta.

○ Quistes ováricos autónomos: Los quistes foliculares funcionantes son la causa más frecuente de PPP en niñas. Pueden aparecer en forma aislada (ver Figura 3) o recurrente y tienden a resolverse espontáneamente, aunque pueden producir importantes cantidades de estradiol, generando signos de estrogenización como

Figura 2. Displasia fibrosa polistótica.

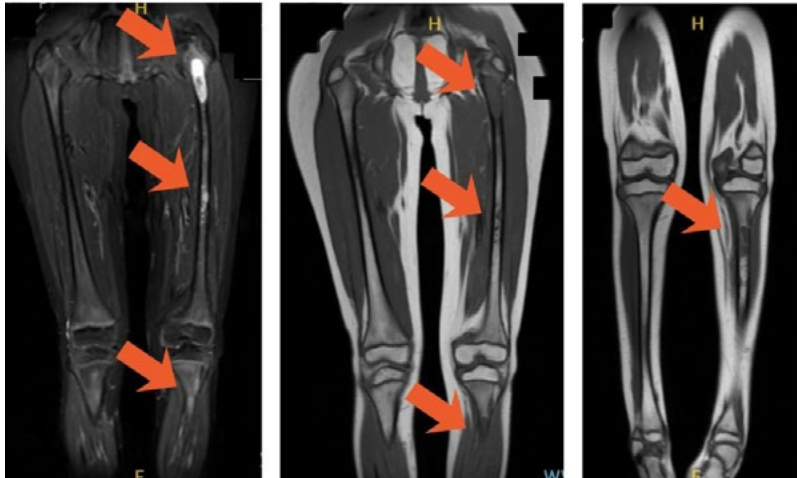


Figura 3. Quiste ovárico.

Figura 4. Telarca Precoz asociada a quiste ovárico.



telarca (ver Figura 4) e incluso sangrado vaginal¹². No obstante, un subgrupo de estas pacientes pueden progresar a PPC o formar parte del espectro del MAS¹³.

○ Tumores gonadales: Los tumores de las células de la granulosa son los tumores del cordón sexual más comunes en niñas. Son secretores de estrógenos, por lo tanto, pueden producir PP isosexual. La mayoría son del tipo juvenil y suelen presentar un pronóstico favorable luego de la resección quirúrgica¹⁴. El gonadoblastoma frecuentemente se asocia a gónadas disgenéticas en individuos con trastorno del desarrollo sexual. Sin embargo, un pequeño número de casos surgen en individuos con un cariotipo normal y sin evidencia de trastornos del desarrollo sexual. Generalmente son tumores productores de andrógenos, por lo que pueden generar una PP contrasexual en niñas¹⁵. Los gonadoblastomas son neoplasias no invasivas, pero en individuos con cromosoma Y, o parte de él, que expresan la proteína específica del testículo codificada en Y 1 (TSPY1) pueden sufrir modificaciones y ser precursores de neoplasias de células germinales más agresivas¹⁶. Por otro lado, los tumores de célula de Leydig y tumores de Sertoli/Leydig producen andrógenos y pueden generar una PP contrasexual en niñas. En los niños, el tumor de las células de Leydig es el tumor del cordón sexual más común, este se manifiesta con aumento del tamaño testicular asimétrico y PP isosexual por exceso de testosterona¹⁷.

2. Origen adrenal

○ Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC): Hace referencia a un conjunto de enfermedades autosómicas recesivas producidas por mutaciones que codifican para enzimas esteroideogénicas. El gen CYP21A2, que codifica para la enzima 21 hidroxilasa es el más frecuentemente afectado. La actividad enzimática residual depende del tipo de mutación que afecta al gen y compromete en distintos grados la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides, generando como consecuencia la acumulación de precursores androgénicos. En niñas, el exceso de andrógenos, genera distintos grados de virilización, como pubarca precoz, aceleración del crecimiento, acné, adelanto en la edad ósea e incluso clitoromegalia¹⁸.

○ Tumores suprarrenales: Pueden producir andrógenos, estrógenos o ambos. La presentación clínica más frecuente es la virilización, manifestada por pubarca precoz, axilarca, agrandamiento del pene en niños

o clitoromegalia en niñas, velocidad de crecimiento acelerada con adelanto de la edad ósea, acné, hirsutismo y cambios en la voz¹⁹. Los tumores feminizantes son una causa rara de pubertad precoz isosexual en mujeres. Se ha propuesto que el mecanismo de producción de estrógeno se debe a la aromatización periférica de andrógenos o a la producción de estrógenos del propio tumor. Como ejemplo tomamos el caso de aumento de la actividad de aromataasa en un carcinoma adrenocortical feminizante de un hombre adulto que presentó ginecomastia^{8,20}.

3. Origen tumoral extraglandular

○ Tumores productores de gonadotropina coriónica humana (hCG): Los tumores productores de hCG causan PPP, generalmente en niños. Una de las hipótesis es que la homología entre LH y hCG permite a esta última activar el receptor de LH en las células testiculares de Leydig y de esta manera aumentar la producción de testosterona generando virilización. Sin embargo, dado que la acción de la FSH es necesaria para el desarrollo del folículo, la acción del hCG por sí sola no podría generar aumento de estradiol, aunque en los últimos 10 años se han reportado algunos casos de PPP por tumores productores de hCG en niñas²¹.

4. Formas idiopáticas o benignas

○ Sangrado vaginal prepuberal (menarca prematura benigna): Es una condición rara, que se manifiesta como episodios aislados de sangrado en ausencia de desarrollo mamario o pubiano y suele tener curso autolimitado. Su etiología e historia natural aún no están claras. Generalmente no se acompaña de adelanto de la edad ósea²².

5. Hipotiroidismo primario: Se considera que la homología estructural entre la TSH y la FSH permite a la TSH estimular los ovarios, produciendo aumento de estradiol. El síndrome de Van Wyk - Grumbach (combinación de hipotiroidismo primario, pubertad precoz, retraso de la edad ósea y quistes ováricos en las niñas) puede además presentar galactorrea y sangrado vaginal por este mecanismo. En los niños puede causar agrandamiento testicular prematuro^{23,24}.

6. Esteroides sexuales exógenos: La exposición inadvertida a andrógenos, estrógenos o disruptores

endocrinos, pueden conducir a la pubertad precoz en ambos sexos^{25,26}.

7. Pubertad precoz familiar o testotoxicosis: es una condición autosómica dominante rara, secundaria a una mutación activante del gen del receptor de la LH (LHCGR,2p21) que estimula la producción de testosterona por parte de las células de Leydig, generando aparición de signos puberales como pubarca, acné y aceleración de la velocidad de crecimiento entre los 2 y 4 años de edad²⁷.

En tabla 1, se resumen las causas etiológicas asociadas a PPP según género.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PPP requiere un enfoque sistemático que integre la historia clínica, el examen físico, las determinaciones hormonales, las pruebas funcionales y los estudios de imagen. El objetivo es confirmar la presencia de PPP, diferenciarla de la PPC, identificar la etiología específica y evaluar las consecuencias sobre el crecimiento y la maduración esquelética.

Evaluación clínica

Uno de los desafíos más importantes es diferenciar entre una PPC y una PPP, por lo que la aproximación diagnóstica se debe iniciar con una anamnesis detallada, especificando la cronología temporal de la aparición de los caracteres sexuales. Como una aproximación, la aparición de vello púbico y axilar, el acné, olor apocrino y el hirsutismo, es decir, signos de virilización, debe orientar a descartar patología suprarrenal, mientras que la aparición de telarca y sangrado vaginal nos orienta a la presencia de estrógenos. En la PPP la aparición de los caracteres sexuales no se presenta con la secuencia

temporal habitual. La rápida progresión de los signos puberales puede indicar la presencia de tumores gonadales y suprarrenales subyacentes²⁸.

Se debe interrogar sobre síntomas asociados como cefaleas, alteraciones visuales, dolor abdominal o masa palpable, historia de exposición a medicamentos, cremas o productos de uso tópico.

El examen físico debe ser completo y estar orientado a la búsqueda de signos específicos como bocio, manchas cutáneas “café con leche”, examen genital minucioso, evaluación neurológica completa que incluya campo visual y la búsqueda de masas abdominales palpables²⁸.

Estudios hormonales

Valores de testosterona significativamente elevados pueden ser indicativos de neoplasias testiculares, o de origen adrenal tanto en niñas como en niños. Niveles de estradiol en niñas, significativamente elevados, pueden orientarnos a la presencia de un quiste o tumor ovárico²⁸.

Las determinaciones de LH basal ultrasensible constituyen un método de cribado eficiente: valores <0,1 UI/L prácticamente excluyen activación central, con una sensibilidad del 94,7%, valor predictivo positivo del 92,5% y 44 % de valor predictivo negativo^{29,30}.

El test de estimulación con GnRH es el gold estándar diagnóstico para diferenciar la forma central de la periférica. Se administra GnRH (100 µg IV) o un análogo de GnRH de acción corta (leuprolide 20 µg/kg SC, máximo 500 µg), y se miden LH y FSH basales y a los 30, 60, 90, y 120 minutos. LH pico <5 IU/L y relación LH/FSH <0,60, indica ausencia de activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal³¹.

El perfil hormonal complementario debería incluir: gonadotropinas, estradiol, testosterona, DHEA-S,

Tabla 1: Causas etiológicas de pubertad precoz periférica según género.

Niñas	Niños	Ambos
Quistes foliculares funcionantes. Tumores ováricos: <ul style="list-style-type: none"> • Tumores de células de la granulomatosa • Gonadoblastomas • Tumores de células de Leydig • Tumores de células de Sertoli/Leydig 	Tumores de las células de Leydig Tumores secretores de gonadotropina coriónica humana: <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de células embrionarias • Coriocarcinoma • Tumores ectópicos <ul style="list-style-type: none"> - Germinoma - Corioepitelioma - Hepatoblastoma - Teratoma presacro - Seminoma 	Hipotiroidismo primario Síndrome de McCune Albright Patología adrenal: <ul style="list-style-type: none"> • HSC • Adenoma • Carcinoma Esteroides Sexuales Exógenos

17-OH-progesterona, β -hCG, alfafetoproteína y perfil tiroideo, según la sospecha clínica²⁸.

Estudios por imágenes

- Edad ósea: Necesaria para evaluar la maduración epifisaria. Una edad ósea acorde a la edad cronológica o ligeramente retrasada sugiere variantes benignas. Por el contrario, una edad ósea avanzada (+2 desviaciones estándar por encima de la media para la edad) puede comprometer la talla final²⁸.

- Ecografía pélvica: Permite evaluar el volumen uterino, la morfología y los volúmenes ováricos y la presencia de quistes o tumores. También describe la presencia o no de endometrio. El crecimiento uterino refleja estimulación estrogénica, mientras que el crecimiento ovárico indica estimulación gonadotrófica. Una longitud uterina mayor a 35 cm con una relación cuerpo-cuello >2:1 y engrosamiento endometrial se considera puberal³².

- Tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN): Son indicadas ante la sospecha de masas adrenales, tumores ováricos o tumores productores de hCG. La RMN pélvica proporciona una mejor caracterización de lesiones ováricas, diferenciando entre quistes simples, complejos y tumores sólidos. Tanto la TAC como la RMN abdominal son esenciales para evaluar las glándulas suprarrenales cuando se sospecha tumor suprarrenal^{33,34}.

- Gammagrafía ósea, radiografía o TAC ósea: Pueden mostrar displasia fibrosa, especialmente craneofacial⁽⁷⁾.

Para simplificar el proceso diagnóstico, se propone el siguiente algoritmo para pubertad precoz periférica (ver Figura 5).

Tratamiento

El objetivo del manejo de la PPP depende estrictamente de la causa subyacente.

1. Síndrome de McCune-Albright

El manejo farmacológico busca suprimir la producción excesiva de estrógenos. Los inhibidores de la aromataza de tercera generación, como letrozol o anastrozol, bloquean la conversión de andrógenos a estrógenos y han mostrado eficacia en reducir el avance de la edad ósea y la frecuencia de sangrado menstrual³⁵. Sin

embargo, su uso prolongado puede asociarse al aumento del volumen ovárico.

Los antiestrogénicos, como el tamoxifeno, modulador selectivo del receptor de estrógenos, es una alternativa útil y económica para controlar los episodios de sangrado y retrasar la maduración esquelética³⁶.

2. Quistes ováricos autónomos

Se recomienda una actitud conservadora inicial, ya que generalmente son benignos y tienden a resolverse espontáneamente (especialmente los quistes simples menores de 5 cm). También se sugiere realizar controles ecográficos cada 4 a 6 semanas. El tratamiento médico (antiestrogénico o inhibidor de aromataza) puede considerarse ante recurrencias⁷. La cirugía se reserva para casos con complicaciones o sospecha de neoplasia.

3. Tumores ováricos, adrenales o productores de hCG

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa, que suele normalizar los niveles hormonales y revertir los signos puberales. En casos de tumores malignos, se complementa con quimioterapia o radioterapia según corresponda²⁸.

4. Formas benignas autolimitadas

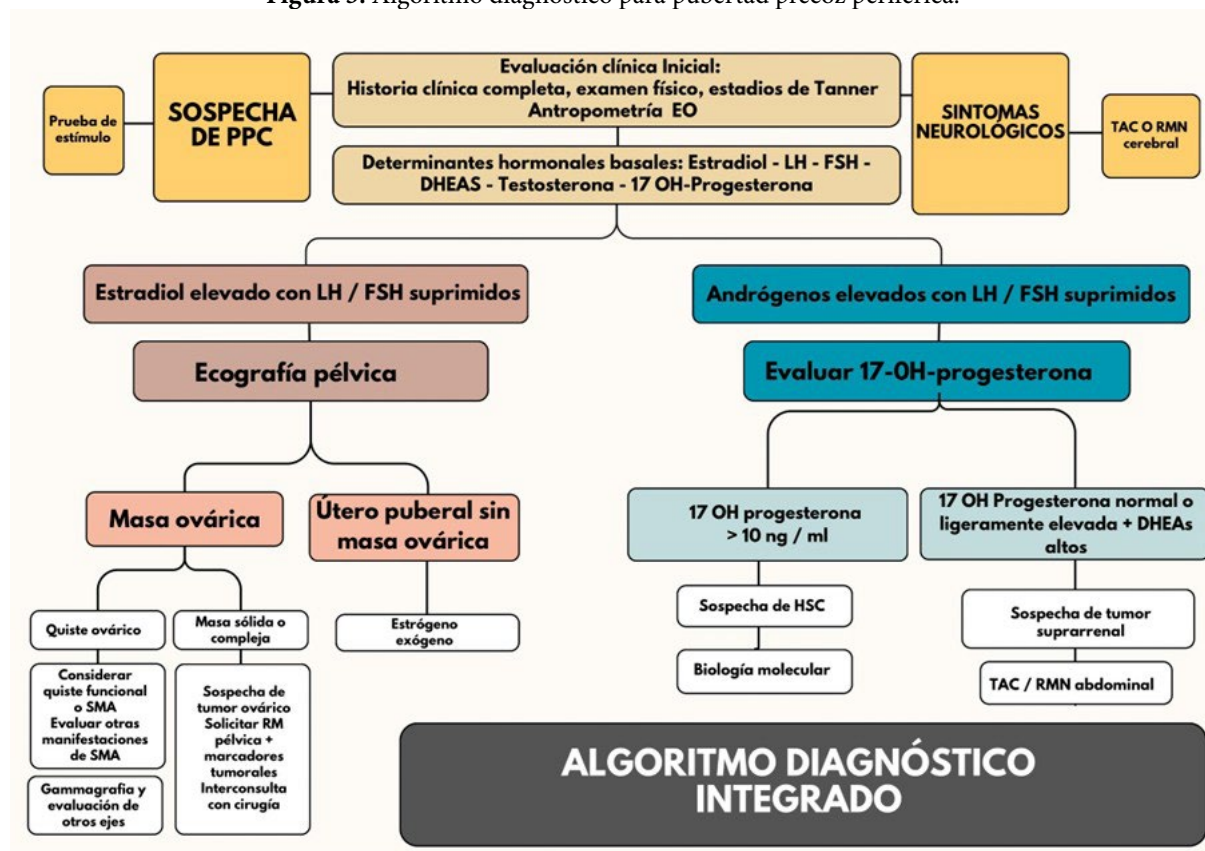
En el sangrado vaginal prepuberal, el manejo expectante es suficiente tras descartar trauma, infección o exposición hormonal exógena³⁷.

DISCUSIÓN

La pubertad precoz periférica constituye un desafío diagnóstico por su heterogeneidad clínica y etiológica. El abordaje debe basarse en una evaluación integral que combine anamnesis, evaluación clínica, estudios hormonales y por imágenes. La identificación precisa de la causa permite un tratamiento dirigido y la prevención de complicaciones del crecimiento, pero a pesar de los avances en técnicas de laboratorio e imagen, el diagnóstico puede ser difícil.

La diferenciación entre PPP y PPC es generalmente posible mediante el test de estimulación con GnRH, pero dado el riesgo de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, requiere reevaluaciones periódicas, sobre todo teniendo en cuenta que una vez activo el

Figura 5: Algoritmo diagnóstico para pubertad precoz periférica.



PPC: Pubertad precoz central; EO: Edad ósea; SMA: Síndrome de McCune-Albright; HSC: Hiperplasia suprarrenales congénita; FSH: Hormona folículo estimulante; LH: Hormona luteinizante; 17 OH progesterona: 17 hidroxiprogestero; DHEAs: Dehidroepiandrostenediona sulfato; TAC: tomografía axial computada; RMN: Resonancia magnética nuclear.

eje requiere un cambio del enfoque terapéutico.

Por otro lado, los quistes ováricos funcionales aislados y el SMA pueden tener presentaciones clínicas y de imágenes similares en etapas tempranas, antes de que aparezcan otras características del SMA como la displasia fibrosa, manchas “café con leche” y otras endocrinopatías. No obstante, aunque se pueda realizar el diagnóstico genético molecular del SMA este puede ser dificultoso por el mosaicismo de la mutación GNAS y

requerir análisis de tejido afectado.

Los avances terapéuticos con inhibidores de la aromataza y moduladores del receptor estrogénico han demostrado excelentes resultados en el tratamiento de PPP especialmente en el síndrome de McCune-Albright. Sin embargo, se requiere seguimiento prolongado para evaluar su seguridad y efectos sobre la función gonadal y la densidad ósea a largo plazo.

Referencias Bibliográficas

- 1 Laufer D, Davrieux M, García L. Desarrollo puberal en la niña y adolescente. *Arch Pediatr Urug*. 2023 Jun;94(s1):e403. [Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v94nnspe1/1688-1249-adp-94-nspe1-e403.pdf>][Último acceso: 5/12/2025]
- 2 Soriano Guillén L, Argente J. Pubertad precoz periférica: fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc)*. 2012 Apr;76(4):229.e1-10. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.09.014. Epub 2011 Nov 25. PMID: 22119235.
- 3 Kang E, Cho JH, Choi JH, Yoo HW. Etiology and therapeutic outcomes of children with gonadotropin-independent precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Sep;21(3):136-142. doi: 10.6065/apem.2016.21.3.136. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27777905; PMCID: PMC5073159.
- 4 Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res*. 2009 Jan;71 Suppl 1:64-7. doi: 10.1159/000178041. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19153509.
- 5 M Pombo Arias, J Argemí. Tratado de endocrinología pediátrica. Madrid: Díaz De Santos; 1997.
- 6 Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. *N Engl J Med*. 1937;216:727-46. [Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM193704292161701>] [Último acceso: 5/12/2025]
- 7 Spencer T, Pan KS, Collins MT, Boyce AM. The Clinical Spectrum of McCune-Albright Syndrome and Its Management. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(6):347-356. doi: 10.1159/000504802. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31865341; PMCID: PMC7302983.
- 8 Phornphutkul C, Okubo T, Wu K, Harel Z, Tracy TF Jr, Pinar H, Chen S, Gruppuso PA, Goodwin G. Aromatase p450 expression in a feminizing adrenal adenoma presenting as isosexual precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):649-52. doi: 10.1210/jcem.86.2.7201. PMID: 11158024.
- 9 Papanikolaou A, Michala L. Autonomous Ovarian Cysts in Prepubertal Girls. How Aggressive Should We Be? A Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015 Oct;28(5):292-6. doi: 10.1016/j.jpag.2015.05.004. Epub 2015 May 16. PMID: 26228588.
- 10 Mieszczak J, Eugster EA. Treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007 Aug;4 Suppl 4(0 4):419-22. PMID: 17982389; PMCID: PMC4118734.
- 11 Bercaw-Pratt JL, Moorjani TP, Santos XM, Karaviti L, Dietrich JE. Diagnosis and Management of Precocious Puberty in Atypical Presentations of McCune-Albright Syndrome: A Case Series Review. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [Internet]. 2011 Nov 3;25(1):e9-13. [Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1083318811003779>][Último acceso: 5/12/2025]
- 12 Dhivyalakshmi J, Bhattacharyya S, Reddy R, Arulselvi KI. Precocious pseudopuberty due to ovarian causes. *Indian Pediatr*. 2014 Oct;51(10):831-3. PMID: 25362018.
- 13 de Sousa G, Wunsch R, Andler W. Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: a report of ten cases and long-term follow-up. *Hormones (Athens)*. 2008 Apr-Jun;7(2):170-4. doi: 10.1007/BF03401509. PMID: 18477555.
- 14 Koukourakis GV, Kouloulias VE, Koukourakis MJ, Zacharias GA, Papadimitriou C, Mystakidou K, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: tumor review. *Integr Cancer Ther*. 2008 Sep;7(3):204-15. doi: 10.1177/1534735408322845. PMID: 18815151.
- 15 Tobia González SG, Urresti A, Varea S, Braschi JC. Gonadoblastoma in an anatomical normal man. Case report and bibliography review. *Rev Arg de Urol*. 2000; 65(1):23. [Disponible en: <https://www.revistasau.org/index.php/revista/article/viewFile/2981/2930>][Último acceso: 5/12/2025]
- 16 Roth LM, Cheng L. Gonadoblastoma: origin and outcome. *Hum Pathol*. 2020 Jun;100:47-53. doi: 10.1016/j.humpath.2019.11.005. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31805291.
- 17 Grand T, Hermann AL, Gérard M, Arama E, Ouerd L, Garrouche N, et al. Precocious puberty related to Leydig cell testicular tumor: the diagnostic imaging keys. *Eur J Med Res*. 2022 May 12;27(1):67. doi: 10.1186/s40001-022-00692-1. PMID: 35550623; PMCID: PMC9097322.
- 18 Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun;33(3):101273. doi: 10.1016/j.beem.2019.04.007. Epub 2019 Apr 13. PMID: 31027974.
- 19 Ferrito L, Cobellis G, Giobbi D, Pannunzi CP, Iannilli A, Cherubini V. Peripheral Precocious Puberty due to Functioning Adrenocortical Tumor: Description of Two Cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017 Feb;30(1):e1-e4. doi: 10.1016/j.jpag.2016.09.006. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27666809.
- 20 Young J, Bulun SE, Agarwal V, Couzinet B, Mendelson CR, Simpson ER, et al. Aromatase expression in a feminizing adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Sep;81(9):3173-6. doi: 10.1210/jcem.81.9.8784064. PMID: 8784064.
- 21 Shibata N, Nyuzuki H, Sasaki S, Ogawa Y, Okada M, Nagasaki K. Peripheral precocious puberty in a girl with an intracranial hCG-producing tumor: case report and literature review. *Endocr J*. 2021 Dec 28;68(12):1463-1467. doi: 10.1507/endo-crj.EJ21-0117. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34275973.
- 22 Nella AA, Kaplowitz PB, Ramnitz MS, Nandagopal R. Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients: clinical, biochemical and imaging features. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Sep;27(9-10):821-5. doi: 10.1515/jpem-2013-0415. PMID: 24756050.
- 23 Baranowski E, Högl W. An unusual presentation of acquired hypothyroidism: the Van Wyk-Grumbach syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2012 Mar;166(3):537-42. doi: 10.1530/EJE-11-0494. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22170796.
- 24 Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and characteristics of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3):637-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23196132/>
- 25 Martínez-Pajares JD, Díaz-Morales O, Ramos-Díaz JC, Gómez-Fernández E. Peripheral precocious puberty due to inadvertent exposure to testosterone: case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(9-10):1007-12. doi: 10.1515/jpem-2012-0124. PMID: 23426834.
- 26 Pasquino AM, Balducci R, Manca Bitti ML, Spadoni GL, Boscherini B. Transient pseudo-precocious puberty by

- probable oestrogen intake in 3 girls. *Arch Dis Child*. 1982 Dec;57(12):954-6. doi: 10.1136/adc.57.12.954. PMID: 6758707; PMCID: PMC1628083.
- ²⁷ Gurnurkar S, DiLillo E, Carakushansky M. A Case of Familial Male-limited Precocious Puberty with a Novel Mutation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021 Jun 2;13(2):239-244. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0067. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32757547; PMCID: PMC8186329.
- ²⁸ Qudsiya Z, Gupta V. *Precocious Pseudopuberty* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560588/>][Último acceso: 9/12/2025]
- ²⁹ Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, Hershkovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb;166(2):295-9. doi: 10.1530/EJE-11-0720. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22084156.
- ³⁰ Lee DS, Ryoo NY, Lee SH, Kim S, Kim JH. Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls? *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013 Dec;18(4):196-201. doi: 10.6065/apem.2013.18.4.196. Epub 2013 Dec 31. PMID: 24904877; PMCID: PMC4027088.
- ³¹ Cantas-Orsdemir S, Eugster EA. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Mar;14(2):123-130. doi: 10.1080/17446651.2019.1575726. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30763521.
- ³² Talarico V, Rodio MB, Viscomi A, Galea E, Galati MC, Raiola G. The role of pelvic ultrasound for the diagnosis and management of central precocious puberty: An update. *Acta Biomed*. 2021 Nov 4;92(5):e2021480. doi: 10.23750/abm.v92i5.12295. PMID: 34738554; PMCID: PMC8689311.
- ³³ Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics*. 2001;21(2):475-90. [Disponible en: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiographics.21.2.g01mr09475?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=crpub%20%20pubmed][Último acceso: 9/12/2025]
- ³⁴ Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167(4):861-7 [Disponible en: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.167.4.8819372>][Último acceso: 9/12/2025]
- ³⁵ Estrada A, Boyce AM, Brillante BA, Guthrie LC, Gafni RI, Collins MT. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2016 Nov;175(5):477-483. doi: 10.1530/EJE-16-0526. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27562402; PMCID: PMC5066167.
- ³⁶ Neyman A, Eugster EA. Treatment of Girls and Boys with McCune-Albright Syndrome with Precocious Puberty - Update 2017. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017 Dec;15(2):136-141. doi: 10.17458/per.vol15.2017.nau.treatmentgirlsboys. PMID: 29292624; PMCID: PMC5808444.
- ³⁷ Ng SM, Apperley IJ, Upadrasta S, Natarajan A. Vaginal Bleeding in Pre-pubertal Females. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020 Aug;33(4):339-342. doi: 10.1016/j.jpag.2020.01.152. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32035994.



NUEVO

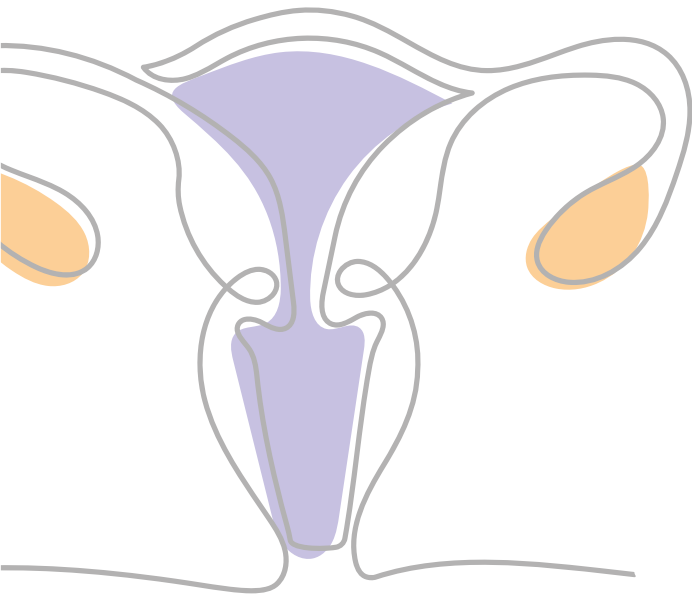
DHEA Fem®

PRASTERONA 6,5 MG



ÓVULOS VAGINALES

Mejor salud vaginal y confort sexual



- **Doble acción hormonal**
Se convierte en **estrógenos** y **andrógenos** en las células vaginales, actuando en todas las capas del tejido.
- **Mecanismo localizado**
Minimiza los efectos sistémicos.
- **Mejora la salud vaginal**
Aumenta las **células superficiales**, disminuye las **parabasaes** y reduce el **pH vaginal** a niveles saludables.
- **Favorece el confort sexual**
Reduce la **sequedad vaginal**, el **picor** y el **dolor** durante las relaciones sexuales (dispareunia).
- **Seguridad demostrada**
Sin efectos adversos **cardiovasculares**, **oncológicos** ni **endometriales**.

**RÁPIDA
ACCIÓN**

Efectivo en
solo **2** semanas

14 Y 28

ÓVULOS VAGINALES



Salud Femenina

CASASCO 150
AÑOS



Obesidad materna: impacto en la descendencia

Maternal Obesity: Impact on Offspring

*Romina Belén Correia¹. Bioquímica.

Fabián Darío Gómez Giglio¹. Médico ginecólogo. Especialista en Medicina Reproductiva y Endocrinología Ginecológica.

¹Sanatorio San Carlos, San Carlos de Bariloche, Argentina.

*Correspondencia: romina.correia@gmail.com

Declaración de conflictos de intereses: las personas autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Fuentes de financiamiento: ninguna.

Fecha de recepción: 10 de octubre de 2025

Fecha de aceptación: 30 de noviembre de 2025

Fecha de publicación: 31 de enero de 2026

Resumen

El sobrepeso y la obesidad durante el embarazo incrementan significativamente los riesgos obstétricos, impactando en la prematuridad y en la morbimortalidad materna y perinatal. Estas condiciones afectan la programación fetal, lo que puede llevar al desarrollo de enfermedades metabólicas y neuropsiquiátricas en la descendencia. Este trabajo recopila información para la comprensión de estos riesgos y promueve la implementación de medidas preventivas y terapéuticas desde etapas tempranas. Se han identificado desregulaciones en biomarcadores como insulina, péptido C, leptina, adiponectina e IGF-1, que pueden servir como indicadores de riesgo en mujeres con sobrepeso u obesidad. Promover hábitos saludables durante el embarazo junto con un seguimiento endocrinológico y metabólico es fundamental para interrumpir el ciclo intergeneracional de la obesidad y mejorar la salud de futuras generaciones.

Palabras Clave: Obesidad; Embarazo; Biomarcadores; Macrosomía; Insulina.

Abstract

Overweight and obesity during pregnancy increase obstetric risks, impacting prematurity as well as maternal and perinatal morbidity and mortality. These conditions affect fetal programming, which may lead to the development of metabolic and neuropsychiatric diseases in the offspring. This work compiles information to facilitate understanding of these risks and to promote the implementation of preventive and therapeutic measures from early stages. Dysregulations have been identified in biomarkers such as insulin, C-peptide, leptin, adiponectin, and IGF-1, which may serve as risk indicators in women with overweight or obesity. Promoting healthy habits during pregnancy, together with endocrinological and metabolic follow-up, is essential to interrupt the intergenerational cycle of obesity and improve the health of future generations.

Key words: Obesity; Pregnancy; Biomarkers; Macrosomia; Insulin.

INTRODUCCIÓN

La obesidad y el sobrepeso se definen como la acumulación de tejido graso de modo excesivo que puede perjudicar la salud. La organización mundial de la salud establece rangos de índices de masa corporal (IMC) para clasificarlas (ver Figura 1)¹.

Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que más de 4 millones de personas mueren por año a causa de sobrepeso y obesidad a nivel mundial, lo que lleva a considerar este problema una epidemia. Así mismo, a nivel global, para 2022 aproximadamente una de cada ocho personas presentaban obesidad². En Argentina, según la cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) del 2019, se determinó que el 66,1% de la población adulta presentaba exceso de peso, correspondiendo 33,7% a sobrepeso y 32,4% a obesidad³. La Federación Mundial de Obesidad (FMO) informa que en Argentina esta problemática alcanza cada año a mayor número de personas adultas y menores de 19 años, mostrando una tasa de crecimiento proyectada entre 2020 y 2035 de 1,7% y 0,8% anual, respectivamente⁴. Argentina se ubica entre los tres primeros países latinoamericanos con mayor porcentaje de obesidad infantil. Además, según datos de la FMO elaborados conjuntamente con la OMS y publicados por el Observatorio Global de Obesidad, la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre mujeres argentinas adultas en 2019 fue de 31,1% y 34,9%, respectivamente, habiendo aumentado considerablemente a lo largo de los años⁴.

El exceso de peso provoca alteraciones menstruales con mayor número de ciclos anovulatorios, disfunción ovárica y menor calidad ovocitaria, lo que disminuye la expectativa de embarazo en esta población, según

lo publicado por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM, según su sigla en inglés). En personas embarazadas genera complicaciones durante la gestación, incrementa principalmente el riesgo diabetes mellitus gestacional (DMG) seguido de aumento en la probabilidad de preeclampsia, nacimientos de bebés grandes para la edad gestacional, cesáreas seguidas de ingresos a unidad de cuidados intensivos neonatales y muerte fetal (ver Figura 1)¹.

Por otro lado, la teoría de Barker postula que, en su vida intrauterina temprana, el ser humano posee alta capacidad de adaptabilidad y cambio por lo que los eventos, como DMG y la obesidad materna, generarían memorias metabólicas que acompañarían al sujeto a lo largo de su vida. Una línea más moderna profundiza en que las modificaciones serían a nivel del epigenoma fetal⁵.

En el útero se producen adaptaciones que permiten la supervivencia del feto frente a entornos adversos y lo prepara para subsistir en distintos escenarios post-natales. Ocurre que, las respuestas, que en un principio fueron adaptativas, se podrían tornar desventajosas y perjudiciales luego del nacimiento. En un entorno intrauterino obesogénico, el desarrollo fetal definirá patrones fisiológicos que podrían programar al feto para enfermedades metabólicas y neuropsiquiátricas en el futuro. Además, la programación fetal también estará definida por cambios en la estructura y función placentaria generada por la obesidad (transporte de oxígenos, nutrientes y hormonas) debido a su rol fundamental en el desarrollo embrionario⁶.

Se conoce que las mujeres que inician el embarazo con obesidad tienen una resistencia a insulina (RI) más pronunciada, con niveles más altos de insulina (INS),

Figura 1. Complicaciones obstétricas por exceso de peso en mujeres sin enfermedades previas.



IMC: índice de masa corporal; DMG: Diabetes mellitus gestacional.

leptina (LEP), factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y lípidos, y presentan niveles más bajos de adiponectina (AD) y valores desregulados de lactógeno placentaria (hLP). Además, existe mayor estrés oxidativo que conlleva a alta producción de especies reactivas del oxígeno y a desequilibrios inmunológicos maternos^{7,8}.

Los objetivos de esta revisión es recopilar información para la comprensión de los riesgos generados por el sobrepeso y la obesidad en el embarazo -tanto en la madre como en la descendencia-, promover la implementación de medidas preventivas y terapéuticas desde etapas tempranas y analizar las alteraciones endocrinas y metabólicas maternas, identificando biomarcadores como insulina, péptido C, leptina, adiponectina e IGF-1, que pueden servir como indicadores de riesgo.

REVISIÓN

Se realizó una revisión narrativa a través de búsqueda bibliográfica en bases de datos como PubMed, RIMA y Google Scholar. Se seleccionaron principalmente trabajos publicados entre los años 2019 y 2024, complementando con la revisión de sus referencias. Además, se consultaron fuentes de asociaciones y organizaciones científicas relacionadas con la temática para la obtención y unificación de definiciones.

La búsqueda general se efectuó utilizando los términos: “obesidad materna”, “embarazo”, “riesgo” y “biomarcadores”. Para búsquedas más específicas relacionadas con estudios endocrinológicos y el metabolismo de la glucosa, se emplearon palabras clave como “glucocorticoides”, “insulina”, “IGF-1”, “factor de crecimiento”, “leptina”, “adiponectina”, “lactógeno placentario”, “metabolismo de la glucosa” y “GLP-1”. Asimismo, para obtener información sobre las consecuencias de la obesidad materna en la descendencia, se usaron términos como “descendencia”, “infancia” y “programación fetal”. La combinación de términos se realizó mediante los operadores *AND* y *OR*.

Se incluyeron únicamente artículos con texto completo, excluyendo resúmenes o publicaciones incompletas. Los trabajos seleccionados abordan mujeres embarazadas con índice de masa corporal elevado (en rango de sobrepeso u obesidad) o investigaciones sobre los mecanismos fisiopatológicos asociados a la obesidad durante el embarazo, centrados en los ejes

endocrinológicos, el metabolismo de la glucosa o el estado inflamatorio gestacional. Se excluyeron los estudios que contemplan exclusivamente mujeres obesas no embarazadas y no obesas así como aquellos que no se relacionaban con los ejes de interés de este artículo.

Glucosa, insulina, GLP-1 y Péptido C: desregulación metabólica materno-fetal

En un embarazo normopeso las células beta pancreáticas aumentan debido a que los islotes se hiperplasia e hipertrofian. El umbral de estimulación de INS por la glucosa es menor y por ende su concentración es mayor⁹. El tejido adiposo exhibe resistencia a la acción de la INS a causa de una menor cantidad de receptores para esta hormona. Esta disminución de receptores se vuelve ubicua a medida que aumenta el IMC, lo que contribuye aún más a la IR¹⁰.

El embarazo en mujeres con exceso de peso acentúa la desregulación de este eje generando mayor insensibilidad a la INS, aumento en su liberación por las células beta pancreáticas con mayor concentración de péptido C sérico y más producción de glucosa hepática. Se vio que la INS posprandial es entre un 50% y un 60% más alta tanto al inicio como al final de la gestación en comparación con un embarazo normopeso. Existen niveles más altos de glucemia después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa, lo que evidencia una mayor intolerancia. Aunque estas concentraciones no cumplen con los criterios para el diagnóstico de DMG, la respuesta tendiente a la anormalidad de esta prueba indica una mayor exposición del feto a la glucosa y la posibilidad de desarrollar macrosomía^{7,11}. Esta condición puede llevar a complicaciones como hemorragias postpartos, asfixia al nacer, traumatismo neonatal y mortalidad. En la vida adulta del feto se incrementa el riesgo de obesidad no diabética y cáncer¹² (ver Tabla 1).

Las fluctuaciones ocasionadas por la masa grasa materna, combinadas con el dinamismo del eje en las primeras etapas del embarazo, reducen la capacidad de la glucemia en ayunas para detectar la DMG al principio de la gestación. Sin embargo, las modificaciones en este parámetro entre las semanas 9 y 10 se correlacionan con un aumento en el riesgo de desarrollarla. Además, un IMC elevado durante el primer trimestre es predictor de una desregulación más temprana en el eje glucosa-insulina lo que deviene en un desarrollo alterado de la placenta¹³.

Tabla 1. Variaciones hormonales en embarazadas con sobrepeso u obesidad y sus consecuencias.

Hor- monas	Efectos sobre la placenta	Riesgos fetales asociado	Riesgos en la descendencia	Referencia bibliográfica	Conclusión	Significan- cia (p y/o OR(j))
Aumen- to de GLU ^(a) , INS ^(b) , PEPC ^(c) y GLP- 1 ^(d)	Mayor desa- rrollo Mayor trans- porte de nutrientes	Macro- somía o bebés grandes para edad gestacion- al. Proble- mas con- génitos Trauma- tismo neonatal y mayor mortali- dad. Aumento de adi- posidad fetal.	Obesidad Cáncer	Akinmola OO <i>et al.</i> (2022)	El IMC(i) materno al nacer y la INS son predictores de macrosomía.	P<0,05 (p=0,027).
				Monod C <i>et al</i> (2024)	El IMC materno se relacio- na con mayor riesgo de peso elevado para la edad gestacional.	OR: Sobrepe- so: 1,74; Obe- sidad:1,98; (P<0,05).
				Nikman A <i>et al.</i> (2022)	El IMC materno elevado y la macrosomía se asocian significativamente con la concentración de PEPC en sangre del cordón.	P<0,001.
				Liu W <i>et al.</i> (2024)	El IMC materno elevado se asocia con malformaciones congénitas.	OR: Sobre- peso: 1,21 95%(1,12-1,31); Obesidad: 1,38 95%(1,18-1,63).
Dumolt JH <i>et al.</i> (2023)	Las concentraciones plasmáticas de GLP-1 están elevadas en emba- razos obesos que dan a luz bebés grandes para la edad gestacional. El GLP-1 materno se correlaciona positivamente con el creci- miento fetal a término	P <0,05 <0,0001)				
Aumen- to de LEP ^(e) Dismi- nución de AD ^(f)	Resistencia a la LEP. Circulación materno- fetal inadecuada. Mayor trans- porte de nutrientes.	Creci- miento fetal ex- cesivo. Insulino resisten- cia fetal Mayor tejido graso. Pree- clampsia.	Obesidad. Trastorno cardi- metabólico. Posible desarro- llo de enferme- dades neuro- degenerativas, cognitivas y del neurodesarro- llo. Enfermedades metabólicas (prediabetes, insulino resis- tencia, hígado graso, síndrome metabólico)	Beneventi F <i>et al.</i> (2019)	Las mujeres con obesidad que desarrollaron pree- clampsia tuvieron concen- traciones mayores de LEP en el primer trimestre.	P<0,001
				Telschow A <i>et al.</i> (2019)	La LEP materna se asocia con el aumento del IMC de la descendencia.	P<0,001
				Paulsen ME <i>et al.</i> (2018)	La normalización de la concentración de AD en roedores preñados previe- ne la obesidad, la Insulino resistencia, la hipeinsuline- mia y la hipertrigliceride- mia en la descendencia.	P<0,05

Aumenta/ disminuye hLP ^(g) (requiere más investigación) Aumento de IGF-1 ^(h)	Mayor transporte de nutrientes. Mayor desarrollo. Mayor concentración IGF-1 placentaria.	Macrosomía y bebés grandes para la edad gestacional. Madres con depresión perinatal y ansiedad que puede afectar el desarrollo fetal.	Madres con depresión perinatal y ansiedad que puede afectar el vínculo madre-hijo. Mayor riesgo de asma en edad preescolar.	Rassie K <i>et al.</i> (2022) Moazzam S <i>et al.</i> (2023) Chen KY <i>et al.</i> (2021) Castro-Rodríguez JA <i>et al.</i> (2023)	La hPL podría ser importante en la regulación del crecimiento fetal y potencial biomarcador para predecir macrosomía. hPL podría influir en la aparición de trastornos de salud mental además de ser marcador de desarrollo normal de la placenta y salud materna. Ciertos lípidos plasmáticos maternos durante el embarazo pueden promover el crecimiento fetal intrauterino durante el embarazo por estimulación de IGF-1. Niveles elevados de IGF-1 en sangre del cordón umbilical se asocia con mayor riesgo de desarrollar asma en edad preescolar.	s/d (k) s/d P<0,05 P<0,05 (P=0,015)
Aumento de factores proinflamatorios. Disminución de factores antiinflamatorios	Mayor estrés oxidativo. Mayor producción de ROS. Menor actividad antioxidante. Función mitocondrial alterada. Menor producción de ATP.	Riesgo de parto prematuro y muerte fetal por preeclampsia.	Injuria renal Trastornos cardiometabólicos, neuropsiquiátricos y cognitivos.	Laskewitz A <i>et al.</i> (2019)	La obesidad materna se asoció a niveles más bajos de macrófagos tipo M1 en la decidua parietal. Quizás como mecanismo compensatorio por ser un ambiente inflamatorio.	P<0,05

(a) GLU: glucosa; (b) INS; insulina; (c) PEPC: péptido C; (d) GLP-1: péptido similar al glucagón-1; (e) LEP: leptina; (f) AD: adiponectina; (g) hLP: hormona lactógeno placentaria; (h) IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; (i) IMC: índice de masa corporal; (j) OR: Odds ratio; (k) s/d: sin datos.

A nivel placentario, un estudio demostró que a pesar de la IR materna, la placenta responde normalmente a INS a través de las vías de la quinasa regulada por señales extracelulares 1 y 2 (ERK1/2) y transportadores de aminoácidos, lo que hace que su desarrollo sea mayor, con aumento de transporte de nutrientes y crecimiento fetal acelerado¹⁴.

Debido a la existencia de transportadores de glucosa (GLUT) en la placenta que actúan por difusión facilitada, pequeños incrementos de glucosa materna, como

los que se observan en la obesidad, pueden aumentar el suministro al feto. La expresión de la isoforma GLUT-1 se correlaciona positivamente con el peso al nacer, pero su actividad no se ve incrementada en pacientes con IMC elevado, lo que indica que quizás los niveles de glucosa no son lo suficientemente elevados para alterarlos, a diferencia de lo que ocurre en la diabetes gestacional. Si bien, el peso al nacer correlaciona positivamente con las concentraciones de glucosa e INS en sangre del cordón, no correlaciona con la glucemia

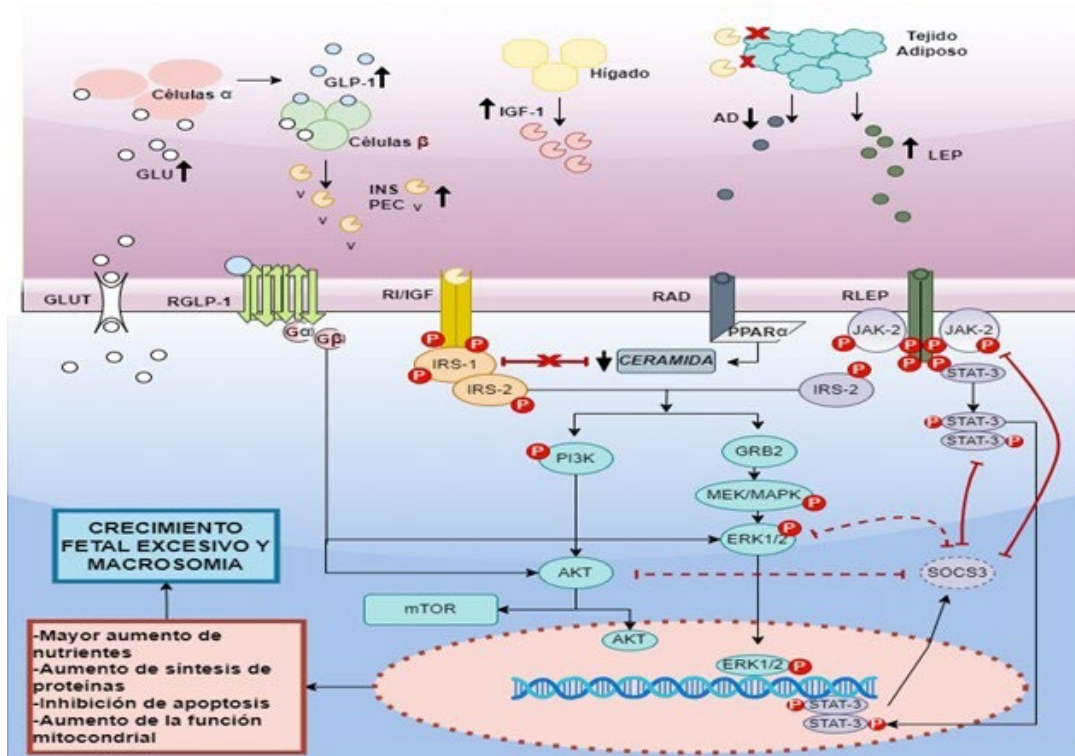
materna en ayunas. Entonces, el mayor crecimiento fetal devenido de la hiperglucemia fetal podría explicarse por un tamaño placentario más grande que permite el enclave de más GLUTs, aumentando la glucosa fetal, y así, la INS. Esta hormona con efectos anabólicos aumenta la adiposidad fetal, la síntesis de proteínas y el crecimiento celular. Otras posibilidades que explican la hiperglucemia fetal involucran cambios postraduccionales en el transportador y IR fetal¹⁵.

A diferencia de lo anteriormente descrito, un estudio sugiere que la placenta es capaz de adaptar la expresión de transportadores para equilibrar la demanda fetal y el excesivo flujo materno de nutrientes en obesidad y demuestran niveles más bajos de la expresión de GLUT-1 pero no correlacionó la expresión con la eficacia. Hay que considerar que el transporte placentario de nutrientes depende tanto de la capacidad y la disponibilidad de los receptores, así como también del tamaño y la forma de la placenta y el flujo sanguíneo

útero – fetoplacentarios. Además, en la obesidad existen perfiles de expresión de isoformas de GLUT placentarias característicos¹⁶.

El péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), ayuda a la regulación del eje glucosa-insulina. Es secretado por las células L intestinales y las alfas pancreáticas. Se encarga de estimular la secreción de INS vía receptor de GLP-1 en las células beta, por estímulo de la glucosa. También, se demostró presencia este receptor en placenta humana, el cual interaccionaría con el GLP-1 materno. Esto desencadenaría la activación de varias vías placentarias involucradas en la proliferación celular, incluidas las quinasas de fosfoinositida 3 (PI3K), diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) y ERK1/2. Las acciones coordinadas de estas vías aumentan el flujo de nutrientes a través de la placenta, lo que vincularía la obesidad materna con el crecimiento fetal elevado (ver Figura 2). GLP-1 se encuentra aumentado en madres con obesidad que dan a luz a bebés grandes para la edad

Figura 2. Relación hormonal materno-placentaria en pacientes con sobrepeso/obesidad



INS: insulina; GLU: glucosa; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; AD: adiponectina; LEP: leptina; RI: receptor de insulina; RAD: receptor de adiponectina; RLEP: receptor de leptina; RGLP-1: receptor de glucagon-like peptide 1; GLUT: transportador de glucosa; PKA: proteína quinasa A; PKC: proteína quinasa C; IRS: sustrato de receptor de insulina; ERK: cinasa regulada por señal extracelular; PI3K: fosfoinositido-3-cinasa; mTOR: diana de rapamicina en mamíferos; AKT: proteína quinasa B; SCS3: supresor de la citocina 3; STAT: transcriptor de activación de señal de transducción; PPARa: receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa.

gestacional y se correlaciona con el peso al nacer¹⁷.

Se postula una correlación positiva entre la concentración de péptido C en sangre del cordón, el riesgo de desarrollar DMG y macrosomía en mujeres con IMC elevado. El péptido C del cordón umbilical se correlaciona mejor que el IMC materno en relación con la glucosa materna y la adiposidad infantil¹⁸.

Leptina y adiponectina: Roles contrapuestos

Durante el embarazo, se observa un aumento en la ingesta de alimentos y en la deposición de grasa materna para satisfacer las demandas energéticas del feto. Sin embargo, esto se contrarresta por la producción de LEP adiposa y placentaria, que provoca una mayor sensación de saciedad y, como resultado, una disminución en el apetito. Este fenómeno puede ser desfavorable para el embarazo. Para hacer frente a esta situación, se produce una respuesta de insensibilidad a la LEP a nivel hipotalámico¹⁹. Se postula que esta resistencia puede atribuirse a una mayor dificultad de la hormona para atravesar la barrera hematoencefálica, quizás por saturación o disminución en la expresión de sus receptores, inhibición reversible debido a mayores concentraciones de triglicéridos o activación atenuada de las vías intracelulares²⁰.

Debido a la relación directa entre los niveles de LEP y el IMC, se observa que las mujeres embarazadas con exceso de peso tienen concentraciones significativamente más elevadas en comparación con aquellas normopeso. Estos niveles aumentados se detectan desde el primer trimestre y se correlacionan positivamente con preeclampsia¹². La elevación temprana de LEP puede ser causante del desarrollo de una circulación materno-fetal inadecuada, ya que se desempeña en la regulación de la angiogénesis y los procesos inmunológicos durante la implantación y la invasión trofoblástica de las arterias espirales maternas y la decidua²¹.

Se estudió que la hiperleptinemia de mujeres con IMC elevado puede provocar una resistencia a LEP a nivel placentario hacia el final del embarazo para favorecer un balance energético positivo que permita un mejor crecimiento fetal. Un posible mecanismo empleado es el *down regulation* de su receptor placentario. La LEP se une a él activando JAK2, que se autofosforila induciendo la translocación al núcleo de STAT3 y

la producción de SOCS3. Esta puede inhibir la misma cascada de señalización a nivel de JAK2 y STAT3, al mismo tiempo que atenúa otras vías como ERK/MAPK que pueden modificar el crecimiento fetal (ver Figura 2).

Algunos estudios mostraron que casi toda la LEP placentaria se libera en el torrente sanguíneo materno (alrededor del 90%) y que su nivel es mayor en la vena umbilical en comparación con la arteria umbilical, por lo que existiría una retención de LEP por parte del feto²². Los niveles fetales se correlacionan con la masa grasa y la INS fetal. Debido a que la LEP participa en la modulación de la sensibilidad a la INS, los fetos de madres obesas pueden desarrollar resistencia a ambas hormonas, y nacer con una mayor cantidad de tejido graso en comparación con los nacidos de madres normopeso. Aún existen controversias al respecto y se requieren más investigaciones²³.

Los niveles de LEP en la sangre del cordón umbilical se correlaciona positivamente con el peso al nacer, pero muestra asociaciones negativas con el crecimiento y ganancia de peso hasta los 3 años. La LEP materna y de cordón define el IMC el primer año de vida²⁴. Posiblemente se asocie con la presencia de hormonas de saciedad en la leche materna. Los niveles de LEP en el calostro y la leche correlacionan positivamente con el IMC materno antes del embarazo, en el parto y un mes después. Por otro lado, algunos estudios indican que la resistencia a la LEP e INS en la descendencia puede darse tanto con una dieta obesogénica como en la desnutrición materna, e incluso puede estar presente luego del crecimiento uterino restrictivo (RCIU). Estos factores podrían contribuir al *"catch up growth"* (la rápida recuperación de peso de bebés pequeños para la edad gestacional) o al exceso de peso que podría derivar en trastornos cardiometabólico y sobrepeso en el futuro²⁵. Otro estudio, en roedores, reveló que una alimentación obesogénica durante la gestación y la lactancia reducen los niveles de LEP en el hipocampo de las crías, lo que altera su desarrollo cognitivo y comportamiento. Esto se asocia con su función de regular la plasticidad sináptica y los receptores de neurotransmisores en el hipocampo²⁶. Se estudió, en este último, la existencia de una desregulación epigenética del promotor del gen que codifica para el receptor de LEP. Se observó una desmetilación de histonas H3, normalmente metilada

dentro de la región promotora, lleva al silenciamiento transcripcional. Esto devendría en un aumento de la transcripción del receptor de LEP, relacionado con el sexo femenino, lo que repercutiría sobre las conductas provenientes del hipocampo²⁷. Por otro lado, varios genes de la vía de la LEP-melanocortina están asociados tanto con la obesidad como con enfermedades neurodegenerativas y del neurodesarrollo²⁸(ver Tabla 1).

La AD es secretada por los adipocitos y su regulación se basa principalmente en su degradación ya que solo 50% de lo que se sintetiza es liberado. Se sabe que es degradada por el sistema ubiquitina-proteosoma, el cual es inhibido por la INS lo que conduce a elevarla. Al mismo tiempo, la AD en condiciones normales inhibe a la INS²⁹.

La inflamación y el estrés asociados con la obesidad materna aceleran la ubiquitinación y degradación de la AD. Esto sumando a la IR a nivel adiposo que se produce en estas mujeres da como resultado una baja concentración de AD durante la gestación. Este fenómeno contribuye a la acumulación grasa que podría provocar esteatosis hepática, y la intolerancia a la glucosa, la gluconeogénesis desregulada y la hiperglucemia, las cuales hacen más probables el desarrollo de DMG³⁰. También, por su capacidad de antagonizar la angiotensina II, su concentración se relaciona inversamente con preeclampsia³¹.

Por su función sobre la INS, la baja concentración de AD que además disminuye la actividad de PPAR α y el nivel de ceramidas, en casos de IMC elevados, promueve un mayor transporte placentario de nutrientes con crecimiento excesivo fetal, debido a que contribuye a la IR materna³² (ver Figura 2).

Un estudio sobre la placenta mostró que no es productora de AD lo que se contrapone a la hipometilación del promotor de AD. Esta discordancia sugiere que la metilación del ADN no sería la modificación epigenética que regula su transcripción y se postula que una metilación de la histona H3 estaría implicada. Estos cambios epigenéticos se relacionarían con la posibilidad de que la descendencia desarrolle síndrome metabólico³³.

Lactógeno placentaria e IGF-1: Implicancias en el crecimiento fetal

Es una hormona producida por el sincitiotrofoblasto de la placenta y comparte similitudes con la prolactina

y la hormona de crecimiento. Es diabetogénica, ya que participa en el crecimiento fetal al reducir la utilización de carbohidratos por parte de la madre y disminuir la sensibilidad a la INS en los adipocitos y el tejido muscular esquelético. Actúa como un estimulador de la proliferación de las células beta y tiene un efecto antiapoptótico sobre ellas. La mayor disponibilidad de glucosa proporcionaría la energía necesaria para el metabolismo fetal. Provoca un aumento de los ácidos grasos libres y prepara al cuerpo para la lactancia. También se ha descubierto que tiene un efecto inhibitorio sobre la producción de LEP en células de trofoblasto placentario y estimula la producción de IGF-1 e IGF-2. Los niveles maternos aumentan después del primer trimestre y alcanzan su punto máximo días antes del parto, llegando a ser hasta 50 veces mayor que la prolactina. Sólo el 0,05% se transfiere al feto en desarrollo y el resto se libera a la circulación materna³⁴.

La acción de hLP en el embarazo con IMC elevado es controversial y requiere aún de más investigación. Algunos postulan una marcada reducción (superior al 40%) en los niveles de ARN de hLP en placentas de mujeres obesas a término en comparación con aquellas con un IMC normal. Esto podría atribuirse a una menor expresión debida a la regulación negativa en la unión del factor de transcripción CCAAT-beta asociado a la proteína de unión a potenciadores del sincitiotrofoblasto (C/EBP β). Además, se ha identificado que en el tejido placentario de mujeres obesas existe una mayor metilación del ADN y una menor hidroximetilación en regiones promotoras de la hLP, lo que también podría contribuir a reducir su expresión. Otros atribuyen esta disminución a solamente un efecto dilucional³⁵.

La secreción desregulada de hLP podría generar retraso del crecimiento fetal. Se cree que tiene una correlación positiva con el peso al nacer y la masa placentaria. Bajas concentraciones llevan a un menor peso fetal, quizás por la alteración en la expresión de IGF-1 e IGF-234. Sin embargo, algunos postulan concentraciones más elevadas de hPL en la obesidad materna producto del mayor tamaño placentario. Esto estimularía aún más la expansión de las células beta tanto maternas como fetales y aumentaría la producción de INS fetal con mayor glucogénesis, deposición de grasa y crecimiento fetal, con posible desarrollo de macrosomía. Lo que también se condice con el hallazgo de niveles elevados

de hPL, similares a los presentes en DMG, en mujeres con curvas relativamente normales de tolerancia oral a la glucosa que dieron a luz a bebés macrosómicos, como puede ocurrir en la obesidad³⁶ (ver Tabla 1).

La detección de hLP en líquido cefalorraquídeo sugiere que puede actuar a nivel cerebral, pudiendo ser un posible marcador de depresión periparto, ansiedad y salud mental materna³⁷.

IGF-1 materno es importante para el crecimiento fetal y el intercambio de nutrientes, ya que estimula el desarrollo placentario. La placenta, desde las primeras etapas de gestación, es capaz de sintetizar y secretar esta hormona que actúa de modo paracrino, estimulando el crecimiento fetoplacentario, o endocrino, al secretarse a la circulación fetal¹⁴. En embarazos obesos, existe aumento de IGF-1 hepática promovido por mayores niveles de INS, y quizás por hPL^{34,38}.

Los resultados de diversas investigaciones concuerdan en que la obesidad es un factor de riesgo importante para la hipetrigliceridemia durante el embarazo. Al mismo tiempo, los ácidos grasos libres maternos se asocian positivamente con IGF-1 en sangre del cordón y por ende con el crecimiento fetal excesivo. Las lipasas placentarias hidrolizan los triglicéridos maternos circundantes produciendo un aumento de ácidos grasos libres como el ácido palmítico, linolénico y esteárico, que inducen secreción placentaria de IGF-1³⁹ nivel fetal, IGF-1 se genera en el hígado y va aumentando a medida que avanza la gestación. En un estudio se observó que la presencia de altas concentraciones de IGF-1 en la sangre del cordón umbilical se asocia con el riesgo de desarrollar asma en edad preescolar⁴⁰.

Estrés oxidativo y respuesta inmune: Una base determinante

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) y el estrés oxidativo son fundamentales para el desarrollo placentario y la remodelación tisular. Durante el embarazo normal, se activan respuestas inmunológicas e inflamatorias reguladas para favorecer la implantación y la formación de la placenta⁴¹.

La obesidad en mujeres embarazadas se asocia con una mayor inflamación que inicia una cascada de eventos, que conducen a un entorno uterino inflamatorio. Existen niveles más altos de IL6, IL8, IL1 β y MCP-1 y otros factores, como los lípidos, ROS y las endotoxinas.

Al mismo tiempo, se activan vías que favorecen una mayor secreción de citocinas inflamatorias y niveles más altos de ROS. Existe mayor estrés oxidativo durante el embarazo lo que afecta negativamente a las enzimas antioxidantes a nivel placentario y a la expresión del gen mTOR, perjudicando la función mitocondrial y reduciendo la producción de ATP⁽⁴²⁾. El número de mitocondrias es más bajo en la placenta y su ultraestructura presenta anomalías, lo que complica aún más la homeostasis redox celular⁴³.

La LEP, elevada en la obesidad materna, presenta funciones proinflamatorias induciendo la producción de citocinas inflamatorias como la interleucina-6 y el TNF- α , que favorece la liberación de Proteína C Reactiva a nivel hepático. Por otro lado, la AD es antiinflamatoria pero como se mencionó, se encuentra disminuida en el embarazo cursado con IMC elevado⁴⁴.

La obesidad mostró un mayor número de macrófagos y células inmunitarias innatas maternas en el estroma placentario. Sin embargo, en las deciduas parietales de placentas de nacimientos a término sin complicaciones se vio menor proporción de macrófagos tipo M1, productores de citocinas proinflamatorias, incluidas IL6 y TNF α , en relación con los del tipo M2 antiinflamatorios. Esto puede interpretarse como un mecanismo compensatorio ante un ambiente inflamatorio y de fallar generaría resultados adversos en el embarazo⁴⁵.

Estos factores se asocian fuertemente con preeclampsia. Si bien, el seguimiento de AD y LEP podrían predecirla, en la actualidad existen mejores biomarcadores⁽⁴⁶⁾. En la descendencia, estos fenómenos se traducen en una respuesta reducida a infecciones, enfermedades atópicas, asma, injuria renal, trastornos cardiometabólicos, neuropsiquiátricos y cognitivos^{42,44}. (ver Tabla 1)

DISCUSIÓN

La obesidad durante el embarazo plantea desafíos que van más allá de las complicaciones obstétricas inmediatas, afectando tanto a la madre como al feto. Si bien ninguno de los analitos descriptos se asemeja a un biomarcador ideal, muchas de las vías mencionadas convergen en la INS como causante de numerosos efectos a nivel fetal y materno. Ante las dificultades analíticas que presenta la INS no debemos perder de vista el potencial del péptido C. Este último se secreta de forma equimolar con la INS y presenta menor coeficiente de variación,

mayor vida media y más estabilidad que ella. Además, hay progresos en el desarrollo del estándar internacional del péptido C, su dosaje se encuentra ampliamente disponible y no se requieren laboratorios de alta complejidad para su procesamiento. Estas cualidades lo posicionan como una herramienta más adecuada para la evaluación del metabolismo materno-fetal, más aún si consideramos que el péptido C en sangre del cordón es una medida directa de la producción de INS fetal⁴⁶. Alternativamente, se sugiere que el seguimiento con AD en el primer trimestre permitiría predecir embarazos de alto riesgo y permitir un monitoreo poco invasivo a bajo costo⁴⁷. Por otro lado, hPL podría ser un potencial marcador prenatal de macrosomía³⁶.

Es conocido que las estrategias terapéuticas durante el embarazo para disminuir el peso materno o evitar la ganancia de peso gestacional son limitadas. El abordaje nutricional ha tenido éxito limitado, sin embargo, el ejercicio físico puede mitigar la IR. En este sentido, un estudio demostró que en mujeres con IMC elevado que realizan actividad física durante el embarazo se producen cambios epigenéticos. La hipometilación del gen CBR1, identificado como antioxidante, lleva a su mayor transcripción mejorando el entorno placentario adverso asociado al sobrepeso y la obesidad⁴⁸. Por otro lado, el uso de algunos fármacos durante la gestación podría provocar complicaciones durante el desarrollo, e incluso afectar la programación fetal, predisponiendo a la descendencia a enfermedades crónicas⁴⁹.

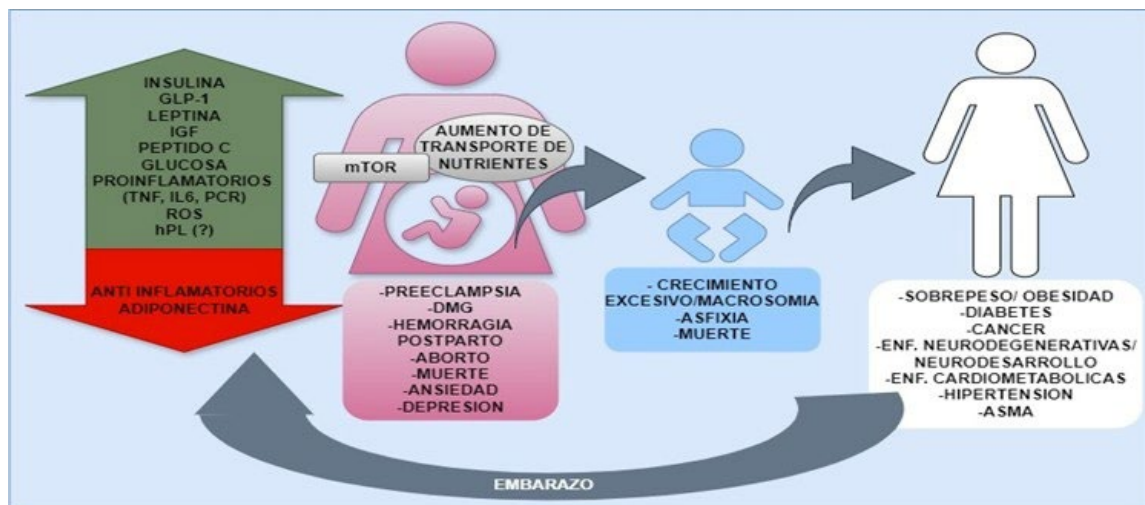
La evidencia científica disponible permite conocer que el microbioma fetal se define desde el embarazo y que tiene estrecha relación con la obesidad infantil⁵⁰. Sumado a esto, las hormonas maternas que se transfieren durante la lactancia repercuten en su ganancia de peso⁵¹.

Los hallazgos descriptos en esta revisión muestran evidencia acerca de la influencia temprana sobre el desarrollo fetal y neonatal, resaltando como mejor estrategia terapéutica la concientización sobre hábitos saludables y la implementación de intervenciones pregestacionales. Considerando además la ventana de oportunidad que ofrecen los primeros 1000 días de vida de la descendencia, comprendidos desde la concepción hasta los dos años de vida, las intervenciones tempranas podrían contribuir a evitar enfermedades no transmisibles, mejorando la calidad de vida a largo plazo y bloqueando el círculo de la obesidad en futuras generaciones (ver Figura 3).

Este trabajo presenta limitaciones inherentes a una revisión narrativa (carece de métodos sistemáticos para identificar, evaluar y sintetizar información por lo que presenta mayor riesgo de sesgo) sumadas a que los estudios consultados presentan gran heterogeneidad en cuanto a definiciones, población estudiada, objetivos y métodos. En algunos casos, como el de hLP, los resultados a los que se arribaron en diferentes publicaciones se contraponen.

A pesar de estas limitaciones, se debe considerar la

Figura 3. Complicaciones maternas y de la descendencia debidas a la obesidad.



INS: insulina; GLU: glucosa; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; AD: adiponectina; LEP: leptina; mTOR: diana de rapamicina en mamíferos; hPL: lactógeno placentaria humana, ROS: especie reactivas del oxígeno.

relevancia clínica de la temática, en el contexto del incremento de la obesidad materna a nivel global y su impacto sobre la salud fetal. El enfoque endocrinológico y metabólico contribuye a vincular los procesos bioquímicos que se desarrollan en la madre y afectan al feto con las consecuencias a largo plazo en la descendencia. Profundizar en estos conocimientos puede ayudar a la toma de decisiones tempranas que repercutirán en el futuro, tanto en la madre como en su descendencia, impactando en su desarrollo físico y neurológico, y

generando además implicancias económicas relevantes para la familia y para los sistemas de salud pública.

La prevención es la estrategia más efectiva. Promover hábitos saludables, controlar el peso antes de la concepción y fomentar la actividad física durante la gestación es clave. Esto en conjunto con el seguimiento endocrinológico y metabólico de la madre, podrían contribuir a interrumpir el ciclo intergeneracional de la obesidad y mejorar la salud de las futuras generaciones.

Referencias Bibliográficas

- American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. 2021; 116:1266-1285 [Disponible en: https://www.asrm.org/globalassets/asrm/practice-guidance/practice-guidelines/pdf/obesity_and_reproduction.pdf] [Último acceso: 26/12/2025]
- Organización Panamericana de la Salud. Más que una cuestión de peso. 2024. [Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/7-3-2024-mas-que-cuestion-peso>] [Último acceso: 26/12/2025]
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas no Transmisibles, 2019. [Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_informe-definitivo.pdf] [Último acceso: 26/12/2025]
- World Obesity Federation. Global Obesity Observatory. World Obesity Atlas 2024. [Disponible en: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22>] [Último acceso: 26/12/2025]
- Faa G, Fanos V, Manchia M, Van Eyken P, Suri JS, Saba L. The fascinating theory of fetal programming of adult diseases: A review of the fundamentals of the Barker hypothesis. *J Public Health Res.* 2024 Mar 1;13(1):22799036241226817. doi: 10.1177/22799036241226817. PMID: 38434579; PMCID: PMC10908242.
- Johns EC, Denison FC, Reynolds RM. The impact of maternal obesity in pregnancy on placental glucocorticoid and macronutrient transport and metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(2):165374. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.12.025.
- Kelly AC, Powell TL, Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond).* 2020; 134:961-984. doi:10.1042/CS20190266.
- Zhang CXW, Candia AA, Sferruzzi-Perri AN. Placental inflammation, oxidative stress, and fetal outcomes in maternal obesity. *Trends Endocrinol Metab.* 2024; S1043-2760(24)00031-6. doi: 10.1016/j.tem.2024.02.002
- Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Front Physiol.* 2018; 9:1091. doi: 10.3389/fphys.2018.01091.
- Sun Y, Shen Z, Zhan Y, Wang Y, Ma S, Zhang S et al. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications. *Pregnancy Childbirth.* 2020; 20:390. doi: 10.1186/s12884-020-03071-y.
- Monod C, Kotzaerdi G, Linder T, Yerlikaya-Schatten G, Wegener S, Mosimann B et al. Maternal overweight and obesity and its association with metabolic changes and fetal overgrowth in the absence of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024; 103:257-265. doi: 10.1111/aogs.14688.
- Akinmola OO, Okusanya BO, Olorunfemi G, Okpara HC, Azinge EC. Fetal macrosomia, fetal insulin, and insulin-like growth factor- 1 among neonates in Lagos, Nigeria: A case-control study. *PLoS One.* 2022; 17:0266314. doi: 10.1371/journal.pone.0266314.
- Bandres-Meriz J, Dieberger AM, Hoch D, Pöchlauer C, Bachbauer M, Glasner A et al. Maternal obesity affects the glucose-insulin axis during the first trimester of human pregnancy. *Front Endocrinol.* 2020; 11:566673. doi: 10.3389/fendo.2020.566673.
- Castillo-Castrejon M, Jansson T, Powell TL. No evidence of attenuation of placental insulin-stimulated Akt phosphorylation and amino acid transport in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 317:1037-1049. doi: 10.1152/ajpendo.00196.2019.
- Tanirowski PJ, Szukiewicz D, Majewska A, Wątroba M, Pyzlak M, Bomba-Opoń D et al. Differential expression of glucose transporter proteins GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 and GLUT-12 in the placenta of macrosomic, small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses. *J Clin Med.* 2021; 10:5833. DOI: 10.3390/jcm10245833.
- Nogues P, Dos Santos E, Couturier-Tarrade A, Berveiller P, Arnould L, Lamy E et al. Maternal obesity influences placental nutrient transport, inflammatory status, and morphology in human term placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106:1880-1896. doi: 10.1210/clinem/dgaa660.
- Dumolt JH, Rosario FJ, Kramer AC, Horwitz S, Powell TL, Jansson T. Maternal glucagon-like peptide-1 is positively associated with fetal growth in pregnancies complicated with obesity. *Clin Sci (Lond).* 2023; 137:663-678. doi: 10.1042/CS20220890.
- Niknam A, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Rahmati M, Hedayati M, Abedini M et al. Umbilical cord blood concentration of connecting peptide (C-peptide) and pregnancy outcomes. *Pregnancy Childbirth.* 2022; 22:764. doi:

- 10.1186/s12884-022-05081-4.
- 19 Khant Aung Z, Grattan DR, Ladyman SR. Pregnancy-induced adaptation of central sensitivity to leptin and insulin. *Mol Cell Endocrinol.* 2020; 516:11093. doi: 10.1016/j.mce.2020.110933.
 - 20 Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients.* 2019; 11:2704. doi: 10.3390/nu11112704.
 - 21 Beneventi F, Locatelli E, De Amici M, Cavagnoli C, Bellingeri C, De Maggio I et al. Maternal and fetal Leptin and interleukin 33 concentrations in pregnancy complicated by obesity and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33:3942-3948. doi: 10.1080/14767058.2019.1593359.
 - 22 Fonseca DGM, Souza-Carmo M-CN, Ruas RN, Pereira SS, Teixeira LG, Alvarez-Leite EJI. El papel potencial de la leptina en la regulación del peso materno durante el embarazo y su impacto en el peso y el Apgar del neonato. *Obesities.* 2024; 4:24-34. doi: 10.3390/obesities4010003.
 - 23 Tessier DR, Ferraro ZM, Gruslin A. Role of leptin in pregnancy: consequences of maternal obesity. *Placenta.* 2013; 34:205-11. doi: 10.1016/j.placenta.2012.11.035.
 - 24 Telschow A, Ferrari N, Deibert C, Flöck A, Merz WM, Gembruch U et al. High maternal and low cord blood leptin are associated with BMI-SDS gain in the first year of life. *Obes Facts.* 2019; 12:575-585. doi: 10.1159/000502421.
 - 25 Nunes M, Da Silva CH, Bosa VL, Bernardi JR, Werlang ICR, Goldani MZ. Could a remarkable decrease in leptin and insulin levels from colostrum to mature milk contribute to early growth catch-up of SGA infants? *Pregnancy Childbirth.* 2017; 17:410. doi:10.1186/s12884-017-1593-0.
 - 26 Cordner ZA, Khambadkone SG, Boersma GJ, Song L, Summers TN, Moran TH et al. Maternal high-fat diet results in cognitive impairment and hippocampal gene expression changes in rat offspring. *Exp Neurol.* 2019; 318:92-100. doi:10.1016/j.expneurol.2019.04.018.
 - 27 Glendinning KA, Higgins MBA, Fisher LC, Jasoni CL. Maternal obesity modulates sexually dimorphic epigenetic regulation and expression of leptin receptor in offspring hippocampus. *Brain Behav Immun.* 2020;88:151-160. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.006.
 - 28 Flores-Dorantes MT, Díaz-López YE, Gutiérrez-Aguilar R. Environment and gene association with obesity and their impact on neurodegenerative and neurodevelopmental diseases. *Front Neurosci.* 2020 28;14:863. doi:10.3389/fnins.2020.00863
 - 29 Aye ILMH, Rosario FJ, Kramer A, Kristiansen O, Michelsen TM, Powell TL et al. Insulin increases adipose adiponectin in pregnancy by inhibiting ubiquitination and degradation: impact of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107:53-66. doi: 10.1210/clinem/dgab680.
 - 30 Moyce Gruber BL, Cole LK, Xiang B, Fonseca MA, Klein J, Hatch GM et al. Adiponectin deficiency induces hepatic steatosis during pregnancy and gestational diabetes in mice. *Diabetología.* 2022; 65:733-747. doi: 10.1007/s00125-021-05649-3.
 - 31 Abraham T, Romani AMP. The relationship between obesity and pre-eclampsia: incidental risks and identification of potential biomarkers for pre-eclampsia. *Cells.* 2022; 11:1548. doi: 10.3390/cells11091548.
 - 32 Paulsen ME, Rosario FJ, Wesolowski SR, Powell TL, Jansson T. Normalizing adiponectin levels in obese pregnant mice prevents adverse metabolic outcomes in offspring. *FASEB J.* 2019; 33:2899-2909. doi: 10.1096/fj.201801015R.
 - 33 Noguez P, Dos Santos E, Jammes H, Berveiller P, Arnould L, Vialard F, Dieudonné MN. Maternal obesity influences expression and DNA methylation of the adiponectin and leptin systems in human third-trimester placenta. *Clin Epigenetics.* 2019 Feb 7;11(1):20. doi: 10.1186/s13148-019-0612-6.
 - 34 Sibiak R, Jankowski M, Gutaj P, Mozdzia P, Kempisty B, Wender-Ożegowska E. Placental actogen as a marker of maternal obesity, diabetes, and fetal growth abnormalities: current knowledge and clinical perspectives. *J Clin Med.* 2020; 9:1142. doi: 10.3390/jcm9041142.
 - 35 Cattini PA, Jin Y, Jarmasz JS, Noorjahan N, Bock ME. Obesity and regulation of human placental lactogen production in pregnancy. *J Neuroendocrinol.* 2020; 32:e12859. doi: 10.1111/jne.12859.
 - 36 Rassie K, Giri R, Joham AE, Teede H, Mousa A. Human placental lactogen in relation to maternal metabolic health and fetal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23:15621. doi: 10.3390/ijms232415621.
 - 37 Moazzam S, Noorjahan N, Jin Y, Nagy JI, Kardami E, Cattini PA. Effect of high fat diet on maternal behavior, brain-derived neurotrophic factor and neural stem cell proliferation in mice expressing human placental lactogen during pregnancy. *J Neuroendocrinol.* 2024; 12:13258. doi: 10.1111/jne.13258.
 - 38 Hjelholt A, Høgild M, Bak AM, Arlien-Søborg MC, Bæk A, Jessen N et al. Growth hormone and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020; 49:239-250. doi:10.1016/j.ecl.2020.02.009.
 - 39 Chen KY, Lin SY, Lee CN, Wu HT, Kuo CH, Kuo HC et al. Maternal plasma lipids during pregnancy, insulin-like Growth Factor-1, and excess fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106:3461-3472. DOI: 10.1210/clinem/dgab364.
 - 40 Castro-Rodríguez JA, Padilla O, Casanello P, Forno E. Higher levels of insulin-like growth factor-1 in cord blood associate with risk of asthma at age 3. *Pediatr Pulmonol.* 2024; 59:482-487. doi: 10.1002/ppul.26780.
 - 41 Zhang CXW, Candia AA, Sferruzzi-Perri AN. Placental inflammation, oxidative stress, and fetal outcomes in maternal obesity. *Trends Endocrinol Metab.* 2024. doi: 10.1016/j.tem.2024.02.002.
 - 42 Louwen, F, Kreis N, Ritter A, Yuan J. Maternal obesity and placental function: impaired maternal-fetal axis. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2024; 309:2279-2288. doi:10.1007/s00404-024-07462-w.
 - 43 Muhammad T, Wan Y, Lv Y, et al. Maternal obesity: A potential disruptor of female fertility and current interventions to reduce associated risks. *Obes Rev.* 2023;24:e13603. doi: 10.1111/obr.13603.
 - 44 Abraham T, Romani AMP. The Relationship between Obesity and Pre-Eclampsia: Incidental Risks and Identification of Potential Biomarkers for Pre-Eclampsia. *Cells.* 2022; 11:1548. doi: 10.3390/cells11091548.
 - 45 Laskewitz A, van Benthem KL, Kieffer TEC, Faas MM, Verkaik-Schakel RN, Plösch T et al. The influence of maternal obesity on macrophage subsets in the human decidua. *Cell Immunol.* 2019;336:75-82. doi: 10.1016/j.celimm.2019.01.002.
 - 46 Josefson JL, Scholtens DM, Kuang A, Catalano PM, Lowe LP, Dyer AR et al. Newborn adiposity and cord blood C-Peptide as mediators of the maternal metabolic environment and

- childhood adiposity. *Diabetes Care*. 2021; 44:1194-1202. DOI: 10.2337/dc20-2398.
- ⁴⁷ Pheiffer C, Dias S, Jack B, Malaza N, Adam S. Adiponectin as a Potential Biomarker for Pregnancy Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021; 22:1326. DOI: 10.3390/ijms22031326.
- ⁴⁸ Wang C, Liu M, Yan J, Ning J, Wang S, Yang H. Epigenetic effects of exercise on improving the adverse placental environment associated with maternal overweight and obesity. *Placenta*. 2024 Dec;158:329-337. doi: 10.1016/j.placenta.2024.10.018.
- ⁴⁹ Dearden L, Ozanne SE. Early life impacts of maternal obesity: a window of opportunity to improve the health of two generations. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2023; 378:20220222. doi: 10.1098/rstb.2022.0222.
- ⁵⁰ De Cuevillas B, Milagro FI, Tur JA, Gil-Campos M, De Miguel-Etayo P, Martínez JA et al. Fecal microbiota relationships with childhood obesity: A scoping comprehensive review. *Obes Rev*. 2022; 23:e13394. doi:10.1111/obr.13394.
- ⁵¹ Tekin Guler T, Koc N, Kara Uzun A, Fisunoglu M. The association of pre-pregnancy BMI on leptin, ghrelin, adiponectin and insulin-like growth factor-1 in breast milk: a case-control study. *Br J Nutr*. 2022;127:1675-1681. doi:10.1017/S0007114521002932.




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.

INFORME TÉCNICO

La revista SAEGRÉ cuenta con 4 secciones


- Artículo Original
- Revisiones
- Caso Clínico
- Análisis Crítico de la Bibliografía



Todas las publicaciones son revisadas por el comité científico interno y cuentan con revisores externos nacionales e internacionales.



Esta indizada en el Catálogo Latindex 2.0 y portal Malena con proyección a DOAJ, Núcleo Básico y LILACs, ya en trámite, dado que cumple con los requisitos para dichas plataformas.



Es una revista Free Access que cuenta con la posibilidad de recorrer todos sus números en formato digital incorporados al OJS (Open Journal System).

Síndrome de duplicación de la glándula pituitaria-plus asociada a pubertad precoz: Informe de caso

Duplication of the pituitary gland-plus syndrome associated with precocious puberty: Case report

*Maria Gabriela Rampi¹. Médica pediatra. Endocrinóloga infantil; Romina de la Puente¹. Médica pediatra. Endocrinóloga infantil; Verónica Figueroa¹. Médica pediatra. Endocrinóloga infantil.

¹Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, División de Endocrinología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Correspondencia: mgrampi@yahoo.com.ar

Declaración de conflictos de intereses: las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Fuentes de financiamiento: ninguna

Fecha de recepción: 3 de noviembre de 2025

Fecha de aceptación: 9 de diciembre de 2025

Fecha de publicación: 31 de enero de 2026

Resumen

La duplicación de la glándula pituitaria (DGP) es una anomalía del desarrollo embrionario extremadamente rara, que puede presentarse asociada a malformaciones de la línea media y alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario, como la pubertad precoz central (PPC). El objetivo de este informe es describir el manejo y la evolución clínica a largo plazo de una paciente con esta entidad.

Se trata de una niña con antecedente neonatal de malformación maxilofacial compleja (duplicación mandibular, fisura palatina y teratoma de paladar). Fue derivada a los 7 años y 6 meses de edad por telarca, presentando al examen físico signos de pubertad. Los estudios hormonales y la ecografía ginecológica confirmaron la activación del eje gonadotrópico, con diagnóstico de pubertad precoz central (PPC), por lo cual se realizó una resonancia magnética nuclear del Sistema Nervioso Central, evidenciándose duplicación total de la glándula pituitaria, hipoplasia del cuerpo caloso y hamartoma hipotalámico. Recibió tratamiento con análogos de GnRH entre los 8 y 12 años con buena respuesta clínica. La menarca ocurrió a los 17 años, alcanzando una talla final de 155 cm (-0,9 SDS). El resto de las funciones hipofisarias se mantuvieron

normales durante el seguimiento.

La DGP es un marcador de anomalías complejas de la línea media. Ante malformaciones maxilofaciales y alteraciones de esta línea, es fundamental el estudio mediante neuroimágenes para detectar variantes anatómicas hipofisarias. El diagnóstico y tratamiento oportuno de la PPC en estos casos permite un desarrollo puberal adecuado y la preservación del potencial de talla final.

Palabras Clave: Duplicación de la glándula pituitaria; Síndrome de Duplicación Pituitaria-Plus; Pubertad Precoz Central; Anomalías maxilofaciales.

Abstract

Duplication of the pituitary gland (DPG) is an extremely rare embryonic developmental anomaly that can occur in association with midline malformations and hypothalamic-pituitary axis disorders, such as central precocious puberty (CPP). The aim of this report is to describe the management and long-term clinical course of a patient with this condition.

This is a female patient with a neonatal history of complex maxillofacial malformation (mandibular

duplication, cleft palate, and palatal teratoma). She was referred at 7 years and 6 months of age due to thelarche, showing signs of puberty on physical examination. Hormonal studies and gynecological ultrasound confirmed activation of the gonadotropic axis, leading to diagnosis of CPP. A Central Nervous System magnetic resonance imaging (MRI) scan was performed, revealing complete duplication of the pituitary gland, hypoplasia of the corpus callosum, and a hypothalamic hamartoma. She received treatment with GnRH analogs between the ages of 8 and 12 with a good clinical outcome. Menarche occurred at age 17, and she reached a final height of 155 cm (-0.9 SDS). Other pituitary axis remained normal during follow-up.

DPG is a marker of complex midline anomalies. In cases of maxillofacial malformations and midline abnormalities, neuroimaging is essential to detect pituitary anatomical variants. Timely diagnosis and treatment of CPP in these cases allows for adequate pubertal development and preservation of final height potential.

Key words: Duplication of the Pituitary; Duplication of the Pituitary Gland-plus Syndrome; Central Precocious Puberty; Maxillofacial anomalies.

INTRODUCCIÓN

La duplicación de la glándula pituitaria (DGP) es una anomalía del desarrollo extremadamente rara, con pocos casos reportados hasta la fecha^{1,2}. Puede estar asociada a otras malformaciones de la línea media, como anomalías medio faciales, malformaciones vertebrales, teratoma nasofaríngeo y otras alteraciones del sistema nervioso central, como la agenesia del cuerpo calloso, anomalías de la fosa posterior, la ausencia de los bulbos y tractos olfatorios, la ausencia de la comisura anterior y variaciones anatómicas del polígono de Willis. Cuando estas anomalías están presentes, se denomina síndrome DGP-plus^{1,3}.

Probablemente se deba a la división de la notocorda rostral y la placa precordial durante la blastogénesis^{1,4}. Cualquier defecto que se presente en esta etapa suele ser grave, con afectación de múltiples órganos de la

línea media³.

El síndrome DGP-plus puede producir alteraciones endocrinas, comprometiendo principalmente al eje gonadotropo I. Esto podría ser secundario a la falla en la migración de las células que forman los núcleos hipotalámicos producto de la agresión de la notocorda³; también se ha propuesto que podría estar relacionado con la asociación entre hamartomas hipotalámicos y pubertad precoz verdadera⁵.

Aún se desconoce el mecanismo subyacente que da origen a estas alteraciones. Buarsi y col. recientemente reportaron una nueva variante de significado incierto en el gen PTCH2 en un paciente con DGP-plus y propusieron que el trastorno podría ser resultado de una doble mutación en uno de los genes involucrados en la señalización de Sonic Hedgehog (SHH), como PTCH2.

Una revisión bibliográfica reciente mostró que esta anomalía predomina en personas del sexo femenino (80%). Las principales anomalías identificadas incluyeron DGP, paladar hendido, columna cervical anómala, masa/agrandamiento hipotalámico, teratoma intraoral, anomalías de la arteria basilar y lengua bífida/trífida. Se encontraron anomalías extra craneofaciales en <10% de los casos, como hernia diafragmática y anomalías cardíacas, urinarias y vertebrales. Las complicaciones tardías incluyeron pubertad precoz, todas en pacientes mujeres, e hipogonadismo hipogonadotrópico en algunos pacientes².

Desde el primer caso reportado por Ahlfeld en 1880 hasta la actualidad se han comunicado solo 53 casos en la literatura, de los cuales 18 fueron descriptos a una edad mayor a 8 años las niñas y 9 años los niños. Del subgrupo de 18 pacientes mayores de 8 y 9 años, 10 presentaron Pubertad Precoz Central como complicación endócrina asociada^{2,6,7}.

El caso clínico aquí informado describe a una paciente con síndrome DGP-Plus que presentó una pubertad precoz central.

INFORME DE CASO

Paciente de sexo femenino, 7 años y 6 meses de edad, derivada al servicio de Endocrinología con diagnóstico de telarca precoz. Se trata de la primera hija de una pareja sana, no consanguínea, con diagnóstico prenatal de malformación maxilofacial compleja. Nacida a término,

con peso y talla adecuados para la edad gestacional. Después del nacimiento se confirma una malformación maxilofacial compleja: duplicación mandibular, fisura palatina y tumor de techo de boca correspondiente a un teratoma del paladar (ver Figura 1). A los 3 días de vida se realiza traqueotomía y posteriormente resección parcial del tumor oral y cirugía plástica mandibular con resección del fragmento mandibular duplicado a los 28 y 42 días de vida respectivamente. A los 8 meses de vida se realiza excéresis completa del teratoma y cierre de la fisura palatina, presentando la paciente una buena evolución.

Durante los primeros años de vida no presentó otras interurrencias, hasta los 7 años y 6 meses cuando se la recibe en consulta del servicio de Endocrinología debido a la aparición de telarca. Al examen físico presentaba talla de 126,3 cm (0,87 desvíos estándar: SDS), para una talla medioparental a 0,1 SDS y una predicción de talla de 156 cm (-0,77 SDS) con desarrollo puberal en estadio de Tanner M3 y VP3. La paciente presentaba déficit intelectual, hipertelorismo, duplicación mandibular y tercio medio facial aplanado (ver Figura 2). Por sospecha de pubertad precoz, se realizaron los

siguientes estudios: ecografía pélvica que informó una longitud uterina de 40 mm, con ovario derecho de 2,8 cm³ y ovario izquierdo de 3 cm³ de volumen (puberal) y dosaje de gonadotrofinas y estradiol, con resultados compatibles con activación del eje gonadotrópico. Al confirmarse la pubertad precoz central se realizó resonancia magnética nuclear (RMN) del Sistema Nervioso Central, evidenciándose duplicación total de la glándula pituitaria, hipoplasia del cuerpo calloso y hamartoma hipotalámico (ver Figura 3). La paciente recibió tratamiento con análogo GnRH desde los 8 hasta los 12 años y presentó buena respuesta. Su primera menarca fue a los 17 años, con una talla final de 155 cm (-0,9 SDS).

Durante la evolución del caso se realizaron controles anuales de la función hipofisaria, presentando en todos ellos resultados normales (ver Tabla 1).

En la Tabla 2 se muestran las malformaciones y alteraciones endocrinas en los 51 pacientes evaluados por Buasri y col con síndrome DGP-Plus, comparado con la paciente reportada².

Se obtuvo el consentimiento informado de los progenitores de la paciente menor de edad para la publicación de este caso, garantizando su anonimato.

Figura 1. Imagen de la paciente después de la resección parcial del teratoma del techo de la boca y plástica mandibular realizada a los 28 y 42 días de vida respectivamente.

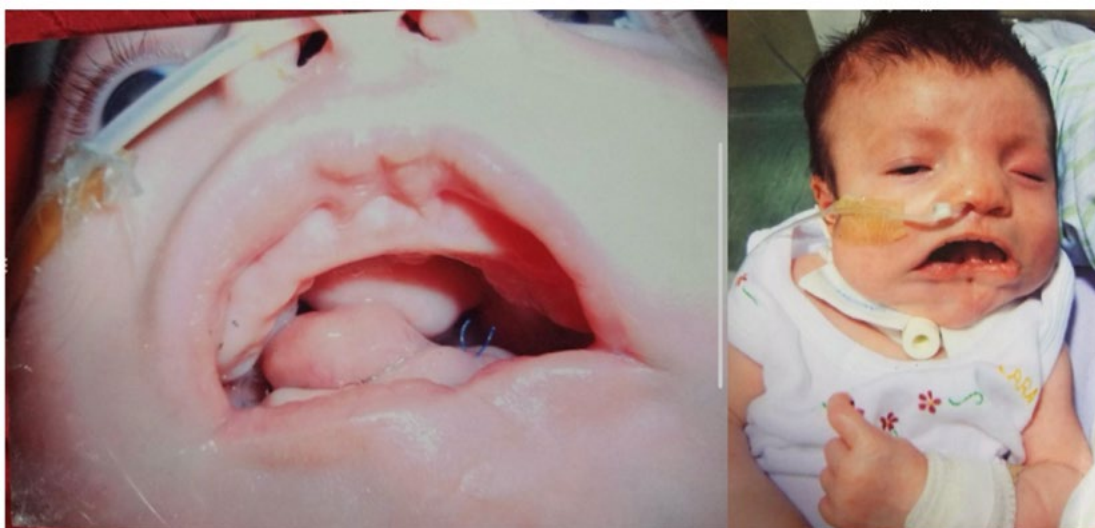


Figura 2. Paciente en la primera consulta, a los 7 años 6 meses de edad.



Figura 3. RMN a los 7 años de edad con duplicación hipofisaria; cortes sagitales derecho (A) e izquierdo (B); corte coronal (C); TAC 3D con duplicación mandibular (D).

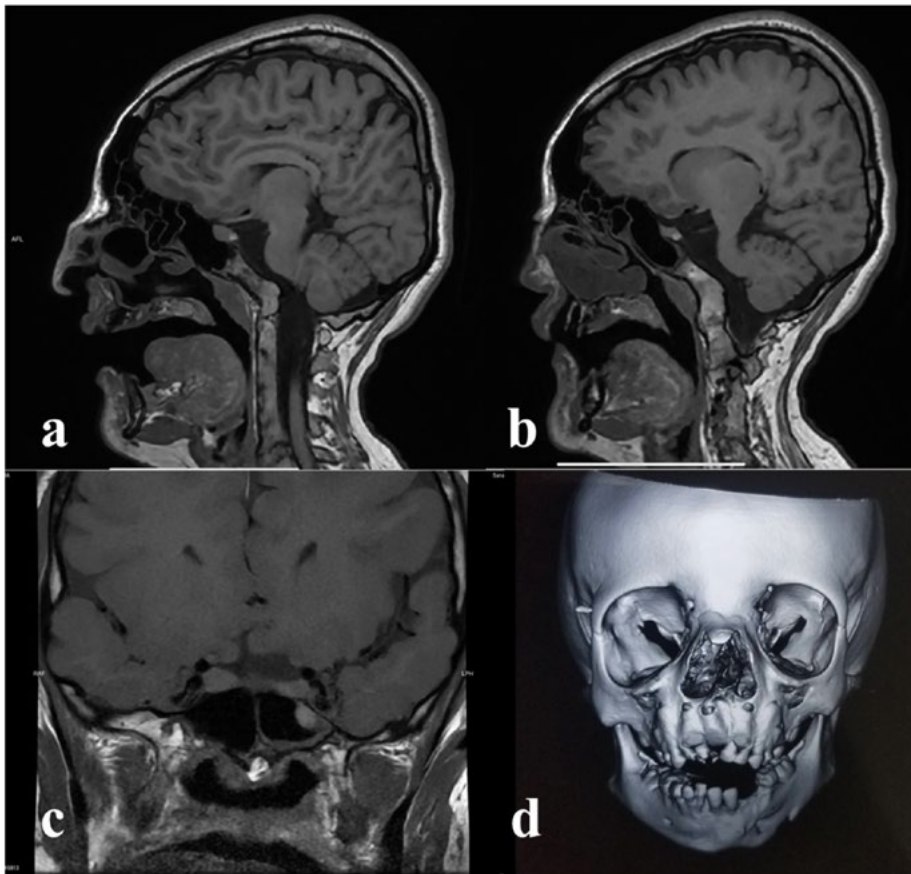


Tabla 1. Estudios de laboratorio de la paciente a los 17 años y 4 meses.

Determinación	Resultados	Valores de referencia
FSH	4,5 mUI/ml	Fase folicular: 3,03 a 8,08
LH	4,39 mUI/ml	Fase folicular: 1,08 a 11,78
17b-Estradiol	43 pg/ml	38-649
Prolactina	9,67 ng/ml	1,29 – 29,9
Cortisol	9,2 mcg/dl	3,7 a 19,4
TSH	1.4 mcUI/ml	0,35 - 4,94
T4l	0,79 ng/dl	0,7-1,5

Tabla 2. Alteraciones reportadas en 51 casos de la literatura y las halladas en el caso reportado.

Parámetro	Frecuencia	(%)	Paciente reportada
Sistema nervioso central			
Duplicación de la glándula pituitaria	51	100	H*
Defecto de la túnica de células de la línea media	35	68,6	NH**
Masa/Agrandamiento hipotalámico	30	58,8	H
Anormalidades arteriales	22	43,1	NH
Fusión tuberomamilar	19	37,3	NH
Defecto de otras estructuras óseas craneales de la línea media	19	37,3	H
Agenesia/Hipoplasia del cuerpo caloso	17	33,3	H
Duplicación/Agrandamiento de ventrículos	9	17,6	NH
Anomalías craneofaciales			
Paladar hendido congénito	35	68,6	H
Hipertelorismo	30	58,8	H
Lengua bífida/duplicada/trífida	12	23,5	NH
Micrognatia	9	17,6	H
Úvula bífida	8	15,7	NH
Orejas de implantación baja y displásicas	5	9,8	NH
Masa nasofaríngea/faríngea			
Pacientes con masa nasofaríngea/faríngea	33	64,7	H
Teratoma/Dermoide*	30	58,8	H
Hamartomas	5	9,8	H
Malformaciones vertebrales			
Duplicación de cuerpos vertebrales/apófisis odontoides	20	39,2	NH
Raquisquisis de la médula	8	17,7	NH
Otros			
Anomalías urinarias	5	9,8	NH
Anomalías cardíacas	4	7,8	NH
Hernia diafragmática	3	5,9	NH
Anormalidades endocrinas (N 17)			
Pubertad precoz	9/17	53,0	H
Hipogonadismo hipogonadotrópico	4/17	23,5	NH
Datos no disponibles	4/17	23,5	NH

*H: Hallada. **NH: No hallada

Fuente: Adaptado de Buasri K, 2025.²

DISCUSIÓN

La importancia de reportar este caso clínico radica en la excepcionalidad del hallazgo de una duplicación de la glándula pituitaria asociada a malformaciones de la línea media. Con solo 53 casos descritos previamente^(2,6,7), este reporte aporta valor científico fundamental por diferentes motivos. Por un lado, refuerza la asociación patogénica entre las malformaciones maxilofaciales complejas y las anomalías del desarrollo del sistema nervioso central, alertando a que se sospechen anomalías endocrinas ante malformaciones faciales severas.

A diferencia de otros reportes que se limitan al

diagnóstico inicial^{1,2,6}, este informe de caso ofrece un seguimiento longitudinal valioso. Demuestra que, bajo un tratamiento adecuado con análogos de GnRH, es posible alcanzar una talla final acorde al potencial genético y mantener una función hipofisaria residual normal. Kun y col. describen una buena respuesta al tratamiento con análogo de GnRH en una paciente con PPC y DGP, sin informar la talla final⁷, coincidiendo con la paciente reportada en este informe, que la PPC en pacientes con DGP responde de manera efectiva al tratamiento convencional, lo cual proporciona seguridad terapéutica para futuros casos similares.

Referencias Bibliográficas

- 1 Prezioso G, Petraroli M, Bergonzani M, Davino G, Labate M, Ormitti F, et al. Duplication of the Pituitary Gland (DP-G)-Plus Syndrome Associated With Midline Anomalies and Precocious Puberty: A Case Report and Review of the Literature. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2021 May 26;12:685888. doi: 10.3389/fendo.2021.685888. PMID: 34122353; PMCID: PMC8187777.
- 2 Buasri K, Pakhathirathien P, Sananmuang T, Dumrongwong-siri S, Thatrimontrichai A, Maneenil G, et al. New patients with duplication of the pituitary gland-plus syndrome, including a PTCH2 variant and a literature review. *J Med Genet*. 2025 Oct 20;62(11):726-733. doi: 10.1136/jmg-2024-110417. PMID: 40803816; PMCID: PMC12573385.
- 3 Sen D, Arora V. Duplication of the pituitary gland - plus syndrome. *Indian J Radiol Imaging*. 2016 Jan-Mar;26(1):126-30. doi: 10.4103/0971-3026.178361. PMID: 27081236; PMCID: PMC4813062.
- 4 Shah S, Pereira JK, Becker CJ, Roubal SE. Duplication of Pituitary Gland. *J Comput Assist Tomogr* (1997) 21:459-61. doi: 10.1097/00004728-199705000-00022GENT
- 5 de Penna GC, Pimenta MP, Drummond JB, Sarquis M, Martins JC, de Campos RC, et al. Duplication of the hypophysis associated with precocious puberty: presentation of two cases and review of pituitary embryogenesis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 Apr;49(2):323-7. doi: 10.1590/s0004-27302005000200023. Epub 2005 Sep 12. PMID: 16184265.
- 6 Múnera V, Sarmiento MP, Vargas A, Herrera DA, Restrepo A, Zuluaga NA. Duplicación de la glándula hipófisis y alteraciones en línea media: reporte de dos casos. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2022; 59 #2: 42-46. [Disponible en: Duplicación de la glándula hipófisis y alteraciones en línea media: reporte de dos casos – RAEM][Último acceso: 10/12/2025]
- 7 Kun Y, Yanmei S, Li D, Weizhong W. Central precocious puberty associated with duplicated pituitary: a case report and literature review. *Front. Endocrinol*. (2025) 16:1466411. doi: 10.3389/fendo.2025.1466411



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.

The maternal-placental-fetal interface: Adaptations of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and immune mediators following maternal stress and prenatal alcohol exposure

La interfaz materno-placentario-fetal: Adaptaciones del Eje Hipotálamo Hipofisario Adrenal, los mediadores inmunitarios post estrés materno y la exposición prenatal al alcohol

Chaselyn Ruffaner-Hanson^a, Shahani Noor^a, Melody S. Sun^a, Elizabeth Solomon^a, Lidia Enriquez Marquez^b, Dominique E. Rodriguez^b, Andrea M. Allan^a, Kevin K. Caldwell^a, Ludmila N. Bakhireva^b, Erin D. Milligan^a,*.

^a Department of Neurosciences, University of New Mexico School of Medicine, UNM Health Sciences Center, Albuquerque, NM 87131, USA.

^b Department of Pharmacy Practice and Administrative Sciences, University of New Mexico College of Pharmacy, UNM Health Science Center, Albuquerque, NM 87131, USA.

Citación: C. Ruffaner-Hanson et al. *Experimental Neurology* 355 (2022) 114121

Abstract

This review addresses underlying physiological, cellular, and molecular factors that alter the developing fetal brain stress circuits and responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis caused by maternal stress and prenatal alcohol exposure (PAE). An emphasis is placed on the contribution of the placenta following maternal stress separately, and as a co-occurrence with PAE. Altered fetal HPA axis ultimately results in dysregulation of the brain stress-response system long after birth and possibly lifelong. Additional consideration of the role of placentally-derived endocrine and sex hormones, as well as a brief discussion of epigenetic mechanisms of altered placental expression of genes encoding the glucocorticoid receptor and the enzymes 11 β -HSD that rapidly convert glucocorticoids into its active or inactive forms are reviewed. Data highlighting the strong, reciprocal interactions between the neuroimmune and neuroendocrine systems during fetal development that are impacted by maternal stress and PAE are considered, emphasizing the role of the placenta as a key contributor to the dysregulation of these systems. In view of the maternal-placental-fetal interface, important physiological, cellular, and molecular factors underlying later life dysregulated stress responses are additionally considered. Literature from animal models of PAE and maternal stress is reviewed that support clinical observations of the effect of maternal stress and alcohol exposure during fetal development on later-life adult stress responses

and associated mood dysregulation. An appreciation of dysregulated stress responses in individuals with fetal alcohol spectrum disorders (FASD) are addressed given the greater prevalence of adult dysregulated stress responses and a greater co-occurrence of mood disorders in individuals diagnosed with FASD.

Resumen

Esta revisión aborda factores fisiológicos, celulares y moleculares subyacentes que alteran los circuitos de estrés fetal en desarrollo y las respuestas del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) causados por el estrés materno y la exposición prenatal al alcohol (EPA). Se pone énfasis en la contribución de la placenta tras el estrés materno por separado y en concomitancia con la EPA. La alteración del HHA fetal resulta finalmente en una regulación del sistema cerebro-respuesta al estrés mucho después del nacimiento y posiblemente de por vida. Se revisa una consideración adicional sobre el papel de las hormonas endócrinas y sexuales derivadas de la placenta, así como una breve discusión sobre los mecanismos epigenéticos de expresión placentaria alterada de genes que codifican el receptor glucocorticoide y las enzimas 11 β -HSD, que convierten rápidamente los glucocorticoides en sus formas activas o inactivas. Se consideran datos que destacan las fuertes interacciones recíprocas entre los sistemas neuroinmuno y neuroendocrino durante el desarrollo fetal, afectados por el estrés materno y la EPA, lo que enfatiza el papel de la placenta como un factor clave en la desregulación de estos sistemas.

En vista de la interfaz materno-placentario-fetal, se consideran además factores fisiológicos, celulares y moleculares importantes que subyacen a las respuestas desreguladas al estrés en la vida adulta. Se revisa la literatura de modelos animales sobre la EPA y el estrés materno que respalda las observaciones clínicas sobre el efecto del estrés materno y la exposición al alcohol durante el desarrollo fetal sobre las respuestas al estrés

en la vida adulta y la desregulación del estado de ánimo asociada. Se aborda la apreciación de las respuestas desreguladas al estrés en personas con trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF) dada la mayor prevalencia de respuestas desreguladas al estrés en adultos y una mayor coincidencia de trastornos del estado de ánimo en personas diagnosticadas con TEAF.

ANÁLISIS CRÍTICO

*Iván Rabinovich Orlandi¹. Médico patólogo con formación perinatal.

¹ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Cátedra de Embriología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Correspondencia: irabinovich@fmed.uba.ar

Fuentes de financiamiento: ninguna.

Declaración de conflictos de intereses: el autor declara no tener conflictos de intereses.

Fecha de recepción: 15 de noviembre de 2025

Fecha de aceptación: 15 de diciembre de 2025

Fecha de publicación: 31 de enero de 2026

Esta revisión publicada por Ruffaner-Hanson *et al.* trata sobre los efectos del alcohol y del estrés materno prenatal sobre la unidad materno-feto-placentaria y los ejes hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) materno y fetal, con consecuencias en el desarrollo del sistema psiconeuroinmunoendocrino (PNIE) fetal.

Los autores se encuadran dentro del modelo de Programación Fetal y de *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD, según su sigla en inglés), propuesto en 1990 por el médico y epidemiólogo británico David Barker (1938-2013)¹. Este paradigma conecta las enfermedades crónicas no transmisibles de forma multigeneracional con la exposición a noxas prenatales como el estrés materno, la desnutrición y la malnutrición, fundamentado en la susceptibilidad del sistema PNIE fetal. Uno de los representantes biológicos principales de esta teoría han sido los ejes HHA materno y fetal, que se interconectan por la placenta².

Al modelo clásico se han incorporado elementos de epigenética, es decir, el estudio de mecanismos que regulan la expresión genética sin modificar de forma directa el genoma. La variación en la metilación del

gen receptor de glucocorticoides (NR3C1) ha sido una de las más estudiadas, asociada a noxas ambientales como estrés psicológico o exposición a tóxicos³. Esto demuestra la persistencia de modificaciones epigenéticas a nivel transgeneracional con asociación significativa a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y trastornos adaptativos psicológicos⁴.

El alcohol es considerado un agente teratogénico con gran variabilidad dosis-dependiente sin un umbral claro. Posee efecto estocástico que se vuelve determinante en función de la dosis, la fisiología materna y la susceptibilidad feto/placentaria. El desenlace fetal es complejo y heterogéneo, incluyendo anomalías del desarrollo facial, del sistema nervioso central y/o de tipo cognitivo-conductuales, incluidas dentro del Espectro Alcohólico Fetal (EAF). En la mayoría de los casos los pacientes con EAF no presentan anomalías externas, pero sí expresan déficits del neurodesarrollo, como alteraciones neurocognitivas, adaptativas y autorregulativas (reactividad anómala y desproporcionada a situaciones de estrés, con escasos mecanismos de regulación que se expresa a través de desórdenes

psiquiátricos como depresión o ansiedad, entre otros)⁵. El alcohol ha demostrado generar un aumento de glucocorticoides (GC) sistémicos, entre otros efectos potenciadores del estrés materno prenatal.

La Unidad Materno-Feto-Placentaria (UMFP) es un sistema fisiológico, integrado y especializado constituido por el feto, la placenta y la persona gestante. Los autores desarrollan el ejemplo de los GC de origen materno sobre el funcionamiento endocrino placentario y la organización tisular fetal, efectos claramente expuestos con el uso de GC en obstetricia para la maduración pulmonar en casos de amenaza de parto pretérmino. Los GC poseen un rol clave también en la organización del sistema nervioso autónomo fetal, con particular foco en estructuras como el hipotálamo, la amígdala y el hipocampo⁶. Por último, también son elementos indispensables en la maduración del eje HHA y del sistema inmune fetales.

El intermediario principal de la UMFP, la placenta, cumple un papel activo como receptora, procesadora y respondedora, definido como *biosensing* o biocensado placentario⁷. Un ejemplo de esto es la función de la enzima 11Betahidroxi deshidrogenasa Tipo II (11 β -HSD-2), encargada de transformar al cortisol en su forma menos activa, la 11-dehidrocorticosterona. Este proceso define una barrera molecular que filtra 80% o más de los GC de origen materno otorgando al eje HHA fetal cierta autonomía.

Ambas noxas, el alcohol y el estrés prenatal, actúan de forma sinérgica potenciando la concentración de cortisol en sangre materna, el aumento de hormona liberadora de corticotropina materna y placentaria (*CRH* y *pCRH*, por sus siglas en inglés) e incluso generando la disminución de la enzima 11 β -HSD-2 en el trofoblasto placentario. Estos efectos integrados sobre la UMFP desestabilizan y alteran la barrera placentaria llevando a un pasaje materno-fetal exagerado de GC. Esto va a tener numerosas consecuencias, pero los autores se enfocaron en particular en aquellas producidas sobre el neurodesarrollo, el eje HHA y el sistema inmune fetal.

Cabe aclarar que Ruffaner-Hanson *et al.*, no profundizaron en los efectos –menos conocidos– del exceso de GC fetales sobre el desarrollo de otros órganos como los pulmones fetales. Solamente se refirieron sobre evidencia clínica naciente acerca del efecto metabólico, cognitivo y cardiovascular vinculados a la terapia

con GC prenatales⁸. Por otro lado, tampoco revisaron los numerosos mecanismos epigenéticos reportados más allá de la metilación del gen NR3C1 como ser la metilación, acetilación o expresión de micro ARN para genes como FKBP5 (regulador de la sensibilidad del receptor de GC), 11BHS2, CRH (hormona liberadora de corticotropina), CRHBP (proteína de unión a CRH), SLC6A4 (receptor de serotonina, modulador del eje HHA) y OXTR (receptor de oxitocina), entre otros candidatos menos estudiados⁹. Esto da a entender que decidieron priorizar el modelo más estudiado y conocido seguramente para simplificar la dificultad de integrar dos noxas.

Un tema que es mencionado pero que amerita resaltar debido a su incomprendida relevancia es el dimorfismo sexual asociado a la exposición anómala de GC prenatales. Esto ya ha sido ampliamente demostrado en ratas a través de modificaciones estructurales y bioquímicas en sectores de alta sensibilidad del cerebro, llevando a modificaciones tales como cambios en el comportamiento sexual o social de las ratas¹⁰. En humanos esto se desenvuelve de una forma distinta, mostrando dimorfismo sexual pero representado por el riesgo de incidencia y tipo de trastornos de la salud mental y neurodesarrollo. Se ha observado un efecto principal en niños de sexo masculino y particularmente asociado a una desregulación de los mecanismos de respuesta al estrés con riesgo elevado de desarrollar desordenes psiquiátricos como ansiedad generalizada, trastornos cognitivos, estrés postraumático, entre otros¹¹. En el caso de las niñas las evidencias sugerirían un aumento de los trastornos del estado de ánimo (trastornos bipolares y depresivos).

Otro elemento a considerar de forma crítica, pese a que los autores mencionan otras vías de afectación del alcohol prenatal, es que no hacen exhaustivo hincapié en el epifenómeno derivado. Es considerable reduccionista aislar el efecto del alcohol sobre los GC en la UMFP respecto al efecto mediado por fenómenos de óxido-reducción y por medio de metabolitos al interactuar con señales embrionarias esenciales. Esto, que parece elemental, es un gran problema para quienes trabajan en DOHaD, ya que corresponde hacer un enorme esfuerzo para separar las noxas psicológicas y psiquiátricas de todos los demás elementos ambientales que pueden influir en el desarrollo gestacional. La herramienta más

estudiada es el uso de tests de estrés objetivo y estrés subjetivo, una forma de separar lo que es interpretado por la persona gestante como un evento de estrés relevante versus lo que para el equipo de salud es considerable como un evento estresor independiente de los mecanismos de tolerancia de la persona gestante. El estrés objetivo es difícil de encontrar, pero se han usado eventos de gran magnitud como conflictos bélicos, desastres naturales e incluso pandemias. Clásicamente se han expulsado de los estudios a aquellas pacientes que refieren consumo problemático o esporádico de sustancias tóxicas, lo cual hace que este trabajo escape un poco del estándar general. Pese a lo anterior, se comprende en la comunidad científica que es imposible aislar a las personas gestantes del ambiente que las rodea, y que, por lo tanto, la observación del estrés prenatal como un evento determinante aislado es pasible de sufrir un importante sesgo científico.

Relativo al efecto inmunomodulador del estrés y el alcohol prenatales, los autores mencionan las modificaciones sobre el trofoblasto placentario. Es relevante recordar que existen dos grandes poblaciones trofoblásticas en la placenta, el trofoblasto vellosos, formador de vellosidades coriónicas (intercambio y síntesis hormonal) y el trofoblasto extraveloso (TEV) vinculado a la fijación, invasión y modificación del lecho placentario (remodelación vascular decidua, invasión miometrial, decidua y glandular)¹². El TEV se destaca además por su rol en la interfase materno-placentaria, el sitio donde se enfrenta con la decidua y el sistema inmune maternos. Los tres tejidos interactúan a través de una compleja y ordenada combinatoria de señales como citoquinas, factores de crecimiento, factores colonizadores e incluso hormonas, resultando en un fino equilibrio entre el avance del TEV, la permisividad de la decidua y la tolerancia del sistema inmune materno¹³. En la bibliografía clásica se definen tres grandes etapas gestacionales como consecuencia de esta interacción, una primera fase inicial de predominio inflamatorio (o TH1), seguida de una etapa inmunotolerante (o TH2) y una fase final durante el parto nuevamente inflamatoria (o TH1)¹⁴. De mediar una alteración en esta intrincada

interacción pueden surgir fenotipos nocivos como los descritos por los autores con efecto sobre el desarrollo del sistema inmune e incluso sistema nervioso fetal, o con consecuencias inmunológicas sobre la placenta y la interfase TEV-Decidua.

Como observación final, el artículo analizado, al igual que los de la mayoría sobre esta temática, carecen de evidencias estructurales placentarias. La placenta suele estar disponible en casi todos los casos ya sea de madres expuestas a alcohol como a estrés prenatal. Además, es un órgano con un volumen que lo vuelve de gran valor para un estudio profundo, macroscópico, microscópico y molecular. En muchos de los trabajos como el presente no se registran mediciones ni análisis histopatológicos sobre las placentas. Esto deja abierta la siguiente pregunta: ¿Sería posible utilizar la placenta, en general desechada o poco estudiada, como un elemento diagnóstico vinculable a estrés o exposición a alcohol prenatal?

Por último, y como conclusión de este trabajo es imprescindible remarcar el elemento oportunista y optimista que ofrecen los autores acerca del enriquecimiento ambiental, un elemento ya probado en niños expuestos a estrés prenatal con efectos tan notorios como incluso disminuir las marcas epigenéticas sobre genes críticos como los mencionados previamente¹⁵. En este punto, es de gran relevancia la integración interdisciplinaria que trae a colación esta revista científica, nos encontramos aquí con varios especialistas con múltiples objetivos comunes: aumentar el número de embarazos sanos y, en consecuencia, de generaciones con menor incidencia de trastornos crónicos no transmisibles. Se pueden aplicar protocolos conjuntos de trabajo ya descritos, como el estudio de niveles de GC salivales o en pelo, e incluso el estudio epigenético de los mismos, y asociarlos a elementos histopatológicos placentarios y evolución de los pacientes¹⁶. En conclusión, esto es un llamado al trabajo e investigación interdisciplinarios, un terreno fértil y amplio para desplegar el instrumental más importante que tienen los equipos de salud: la prevención.

Referencias bibliográficas

- ¹ Barker DJP, Clark PM. Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev Reprod.* 1997;2(2):105-12. doi:10.1530/ror.0.0020105.
- ² Fowden AL, Valenzuela OA, Vaughan OR, Jellyman JK, Forhead AJ. Glucocorticoid programming of intrauterine development. *Domest Anim Endocrinol.* 2016;56 Suppl:S121-32. doi:10.1016/j.domaniend.2016.02.014.
- ³ Cao-Lei L, de Rooij SR, King S, Matthews SG, Metz GAS, Roseboom TJ, et al. Prenatal stress and epigenetics. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;117:198-210. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.05.016.
- ⁴ Babenko O, Kovalchuk I, Metz GAS. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;48:70-91. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.11.013.
- ⁵ Gupta KK, Gupta VK, Shirasaka T. An update on fetal alcohol syndrome-pathogenesis, risks, and treatment. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(8):1594-602.
- ⁶ Charil A, Laplante DP, Vaillancourt C, King S. Prenatal stress and brain development. *Brain Res Rev.* 2010;65(1):56-79. doi:10.1016/j.brainresrev.2010.06.002.
- ⁷ Nugent BM, Bale TL. The omniscient placenta: metabolic and epigenetic regulation of fetal programming. *Front Neuroendocrinol.* 2015;39:28-37. doi:10.1016/j.yfrne.2015.09.001.
- ⁸ Kemp MW, Schmidt AF, Jobe AH. Optimizing antenatal corticosteroid therapy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(3):176-81. doi:10.1016/j.siny.2019.04.005.
- ⁹ Dieckmann L, Czamara D. Epigenetics of prenatal stress in humans: the current research landscape. *Clin Epigenet.* 2024;16:20. doi:10.1186/s13148-024-01635-9.
- ¹⁰ Antonelli MC, Pallarés ME, Ceccatelli S, Spulber S. Long-term consequences of prenatal stress and neurotoxicants exposure on neurodevelopment. *Prog Neurobiol.* 2017;155:21-35. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.05.005.
- ¹¹ Kratimenos P, Penn AA. Placental programming of neuropsychiatric disease. *Pediatr Res.* 2019;86(2):157-64. doi:10.1038/s41390-019-0405-9.
- ¹² Baergen RN, Burton GJ, Kaplan CG, eds. Benirschke's Pathology of the Human Placenta. 7^a ed. Cham: Springer; 2022. doi:10.1007/978-3-030-84725-8.
- ¹³ Fritz R, Jain C, Armant DR. Cell signaling in trophoblast-uterine communication. *Int J Dev Biol.* 2014;58(2-4):261-271. doi:10.1387/ijdb.140011da.
- ¹⁴ Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1221(1):80-87. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
- ¹⁵ McCreary JK, Metz GAS. Environmental enrichment as an intervention for adverse health outcomes of prenatal stress. *Environ Epigenet.* 2016;2(3):dvw013. doi:10.1093/eep/dvw013.
- ¹⁶ Sharma R, Frasch MG, Zelgert C, Zimmermann P, Fabre B, Wilson R, et al. Maternal-fetal stress and DNA methylation signatures in neonatal saliva: an epigenome-wide association study. *Clin Epigenetics.* 2022;14(1):87. doi:10.1186/s13148-022-01310-x.



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.

ANÁLISIS CRÍTICO

***María Victoria Hoffay**¹. Médica Pediatra, especialista en Desarrollo Infantil y Seguimiento del Recién Nacido de Alto Riesgo.

*Correspondencia: vhoffay@gmail.com

Fuentes de financiamiento: ninguna.

Declaración de conflictos de intereses: la autora declara no tener conflictos de intereses.

Fecha de recepción: 15 de noviembre de 2025

Fecha de aceptación: 20 de noviembre de 2025

Fecha de publicación: 31 de enero de 2026

Los eventos que ocurren muy temprano en la vida, tales como estrés y déficits nutricionales pueden alterar la expresión génica sin modificar el ADN, este fenómeno se conoce como epigenética. Desde el punto de vista de la programación fetal, la epigenética consiste en el mecanismo biológico más investigado referido a la modificación permanente de la expresión genética en el curso de vida de la persona la cual produce cambios definitivos en el fenotipo¹. La hipótesis de Barker (actual modelo DOHaD), se fundamenta en estos cambios tempranos en la vida y en la programación fetal para justificar enfermedades crónicas no transmisibles, pero de alguna forma heredadas a través de dichos cambios y modificaciones en la expresión del ADN. Es de vital importancia considerar que el cerebro del feto humano, así como el cerebro neonatal están en continuo y dinámico cambio, por lo tanto, cualquier modificación del entorno puede generar un impacto mayúsculo en ese órgano en desarrollo.

Respecto al punto mencionado, se analizará el impacto posible del consumo de alcohol durante el embarazo en el feto y en los niños. Como se menciona en el artículo analizado, el Espectro Alcohólico Fetal (EAF), consiste en un inmenso rango de manifestaciones clínicas que tienen como punto común el consumo de alcohol durante el embarazo.

El diagnóstico clínico se fundamenta en una triada semiológica: a) retraso de crecimiento intrauterino y extrauterino; b) dismorfismo facial característico y c) anomalías morfofuncionales del neurodesarrollo².

El espectro de síntomas incluye dismorfias faciales tales como fisuras palpebrales cortas, microftalmia, puente nasal aplanado, etc. Dentro de los trastornos del neurodesarrollo, se incluyen déficits de atención, dificultades en las funciones ejecutivas y en las funciones adaptativas, discapacidad intelectual, dificultades en el aprendizaje verbal y no verbal, así como también trastornos motores³. A pesar de saber que existe afectación en el desarrollo neurológico, es difícil hablar de un perfil clínico típico; más bien corresponde referirse a un espectro de manifestaciones, donde el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), el trastorno del espectro autista (TEA), las dificultades cognitivas, afectación de la memoria de trabajo, las disfunciones en la velocidad de procesamiento, la mayor tendencia al consumo problemático de sustancias y a enfermedades mentales y las dificultades en la sociabilización son habituales entre los pacientes con EAF. En varias revisiones, se observó que el TDAH, el TEA, el trastorno oposicionista y dificultades en las funciones ejecutivas globales resultaron ser las manifestaciones más frecuentes.

Muchas de estas manifestaciones pueden deberse a alteraciones anatómicas que suceden luego de la exposición fetal al alcohol, tales como adelgazamiento o agenesia del cuerpo calloso, disfunción de la sustancia blanca y de circuitos neuronales que se encuentran en pleno desarrollo.

La atención temprana (AT), que consiste en las intervenciones que se realizan a niños y niñas de

entre 0 y 6 años y a sus familias y entornos, tiene por objetivo brindar una respuesta adecuada a las necesidades transitorias o permanentes de niños y niñas con trastornos del neurodesarrollo o en riesgo de padecerlos. El fundamento de la AT es poner en juego la neuroplasticidad a través de la epigenética, para lograr un adecuado interjuego entre la información genética de ese/a niño/a y las posibles modificaciones sobre la expresión del ADN que puede desencadenar el entorno (entendido como un entorno de riesgo en un niño/a en riesgo). Por lo tanto, es de vital importancia contar tanto con la atención de profesionales de la Salud de áreas como Pediatría, Enfermería, Fonoaudiología, Kinesiología, Terapia ocupacional y Psicología, como con la de personal del área de Educación, como docentes, auxiliares, etc, entrenado en la observación y detección temprana y oportuna de factores de riesgo para trastornos del neurodesarrollo, todo ello a fin de garantizar la adecuada AT y mejorar el desenlace de esos/as niños/as.

Cabe destacar que, en Argentina se encuentra en vigencia la “Ley 1000 días”, Ley 27.611 de Atención y Cuidado Integral de la Salud durante el Embarazo y la Primera Infancia, que tiene como objetivos 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 años⁴.

Dicha norma se propone, entre otras cosas, favorecer los controles de salud de la persona gestante, el cuidado del embarazo y la accesibilidad a los controles de salud de las/los niñas y niños. Cabe interrogarse en este punto, cuántas políticas públicas existen y funcionan para favorecer los controles adecuados del embarazo, la educación en el cuidado de las personas gestantes, los nacimientos institucionalizados, y los controles de salud de niñas y niños; además de garantizar entornos adecuados, amorosos y responsables sobre los cuidados de la primera infancia.

A modo de resumen, se puede establecer que el consumo de alcohol durante la gestación provoca efectos irreversibles en el feto y por lo tanto en la primera infancia, adolescencia y adultez. La exposición al alcohol de la persona gestante impacta de manera irremediable en la programación fetal generando desde modificaciones anatómicas hasta trastornos que se hacen visibles en el crecimiento de niñas/as y en su neurodesarrollo. Por tanto, es fundamental establecer políticas públicas que acompañen los controles del embarazo para prevenir el consumo de sustancias dañinas para el feto y los controles pediátricos para favorecer la intervención temprana y oportuna en niñas/os de quienes se conoce el antecedente de la exposición al alcohol durante el embarazo.

Referencias Bibliográficas

- 1 Georgieff MK, Tran PV, Carlson ES. Atypical fetal development: Fetal alcohol syndrome, nutritional deprivation, teratogens, and risk for neurodevelopmental disorders and psychopathology. *Dev Psychopathol.* 2018;30(3):1063-86. doi:10.1017/S0954579418000500
- 2 Evrard SG. Criterios diagnósticos del síndrome alcohólico fetal y los trastornos del espectro del alcoholismo fetal. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(1):61-7. doi: 10.1590/S0325-00752010000100011.
- 3 Lange S, Rovet J, Rehm J, Popova S. Neurodevelopmental profile of Fetal Alcohol Spectrum Disorder: A systematic review. *BMC Psychol.* 2017;5(1):2. doi:10.1186/s40359-017-0191-2
- 4 Argentina. Ministerio de Salud. Ley Nacional N.º 27.611. Programa de los 1000 días. [Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/1000dias/que-es-la-ley-de-1000-dias>] [Último acceso: 31/10/2025]



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.

Guideline for the prevention, diagnosis and treatment of infertility

Directriz para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la infertilidad

Organización Mundial de la Salud

Citación: Guideline for the prevention, diagnosis and treatment of infertility. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Resumen

La infertilidad, enfermedad del aparato reproductor masculino o femenino, se caracteriza por la imposibilidad de lograr un embarazo tras 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección. Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), afecta a una de cada seis personas en edad reproductiva a lo largo de su vida. Dada su prevalencia y relevancia, la OMS ha publicado la primera *Directriz Mundial para la Prevención, el Diagnóstico y el Tratamiento de la Infertilidad*. Incluye 40 recomendaciones basadas en la evidencia para mejorar el acceso y calidad de la atención, promover estilos de vida saludables y fortalecer la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infertilidad con intervenciones costo-efectivas e integración en los sistemas nacionales de salud. Destaca como necesario garantizar apoyo psicosocial continuo para las personas afectadas y alienta a los países a adaptar las recomendaciones a contextos locales, con enfoques integrales y basados en derechos de salud sexual y reproductiva.

Palabras clave: Infertilidad; Prevención; Diagnóstico; Tratamiento; Atención de la Salud Reproductiva; Guías Basadas en la Evidencia

Abstract

Infertility, a condition affecting the male or female reproductive system, is characterized by the inability to achieve a pregnancy after 12 months or more of regular, unprotected sexual intercourse. According to a World Health Organization report, it affects one in six people of reproductive age at some point in their lives. Given its prevalence and significance, the WHO has published the first Global Guideline for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infertility. The Guideline includes 40 evidence-based recommendations to improve access to and quality of care, promote healthy lifestyles, and strengthen the prevention, diagnosis, and treatment of infertility through cost-effective interventions and integration into national health systems. In addition, the guideline emphasizes ensuring ongoing psychosocial support for those affected and encourage countries to adapt the recommendations to local contexts, adopting comprehensive, rights-based approaches to sexual and reproductive health.

Key words: Infertility; Prevention; Diagnosis; Treatment; Reproductive Health Care; Evidence-Based Guidelines

ANÁLISIS CRÍTICO

*Vazquez-Levin Mónica Hebe¹.

¹ Laboratorio de Estudios de Interacción Celular en Reproducción y Cáncer, Instituto de Biología y Medicina Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Integrante del Grupo de Revisión Externa en el área de Diagnóstico y Tratamiento de la Infertilidad Masculina que participó en la elaboración de la Directriz para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la Infertilidad de la Organización Mundial de la Salud.

*Correspondencia: mhvazquez@ibyme.conicet.gov.ar; mhvazl@gmail.com

Fuentes de financiamiento: ninguna.

Declaración de conflictos de intereses: la autora declara no tener conflictos de intereses.

Fecha de recepción: 15 de diciembre de 2025

Fecha de aceptación: 30 de diciembre de 2025

Fecha de publicación: 31 de enero de 2026

INTRODUCCIÓN

La infertilidad se define como una enfermedad del aparato reproductor masculino o femenino, y se caracteriza por la imposibilidad de lograr un embarazo tras 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección¹. Esta condición puede generar una importante carga emocional, social y económica, afectando el bienestar mental y psicosocial de las personas. Sin embargo, a pesar de su elevada prevalencia, el acceso a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento –incluidas las tecnologías de reproducción asistida– sigue siendo limitado en muchos países, principalmente por los altos costos, el estigma social y la escasa cobertura sanitaria. De acuerdo con un informe global publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2023¹, la infertilidad afecta a una de cada seis personas en edad reproductiva a lo largo de su vida, lo que equivale aproximadamente al 17,5% de la población adulta. La prevalencia es comparable entre países de distintos niveles de ingresos –17,8% en países de ingresos altos y 16,5% en países de ingresos bajos y medianos–, lo que confirma que la infertilidad constituye un problema de salud pública de alcance mundial¹.

Dada su prevalencia y relevancia, la OMS ha instado a los países a garantizar que la atención relacionada con la fertilidad sea segura, equitativa y asequible, en el marco de su primera *Directriz Mundial para la Prevención, el Diagnóstico y el Tratamiento de la Infertilidad*². Este documento representa un hito en la salud reproductiva global, al proporcionar recomendaciones

basadas en la evidencia para mejorar el acceso y la calidad de la atención. La directriz, cuya versión original en inglés fue presentada el 28 de noviembre de 2025, incluye 40 recomendaciones orientadas a fortalecer la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la infertilidad, promoviendo intervenciones costo-efectivas e integrando la atención de la fertilidad en los sistemas nacionales de salud. Asimismo, enfatiza la importancia de la prevención mediante educación temprana sobre fertilidad y la promoción de estilos de vida saludables, y la concientización sobre el impacto de la edad sobre la fertilidad y los factores de riesgo modificables (infecciones de transmisión sexual no tratadas y el tabaquismo). Finalmente, destaca la necesidad de garantizar apoyo psicosocial continuo para las personas afectadas y alienta a los países a adaptar las recomendaciones a sus contextos locales, en consonancia con enfoques integrales y basados en derechos de la salud sexual y reproductiva.

Los objetivos de la directriz son proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia, explicar todos los factores relevantes en los que se fundamenten las recomendaciones y proporcionar una fuente para que los países adopten, adapten o actualicen sus directrices nacionales.

A quién está dirigida

La directriz de la OMS está dirigida principalmente a profesionales de la salud (médicos, profesionales del laboratorio de diagnóstico y tratamiento de la

infertilidad, personal de enfermería, y otros) involucrados en la prestación de servicios de fertilidad. Asimismo, esta directriz puede utilizarse para orientar la labor de los profesionales de apoyo a pacientes, así como de las organizaciones de defensa, las agencias de financiación y filantrópicas, la sociedad civil, las sociedades profesionales y otras organizaciones no gubernamentales que brindan apoyo social, financiero y técnico a los programas de salud reproductiva. La directriz también puede utilizarse como herramienta de promoción de una atención de fertilidad basada en la evidencia. Asimismo, debe ser tenida en cuenta en la elección y desarrollo de investigaciones científicas en salud reproductiva. Finalmente, es de gran interés para los responsables de la formulación de políticas, servicios y financiación nacionales de salud (y otros), ya que sus recomendaciones utilizan una perspectiva poblacional que considera los recursos, la aceptabilidad, la viabilidad y el impacto en la equidad.

Equipo profesional involucrado y financiación para su realización

La directriz fue desarrollada por un Grupo de Desarrollo de Guías (GDG; n=30), multidisciplinario y regionalmente diverso, convocado por el Programa de Reproducción Humana (HRP; *Human Reproduction Programme*) de la OMS utilizando los métodos detallados en el *Manual de la OMS para el Desarrollo de Guías*, segunda edición³. Las recomendaciones fueron revisadas por un Grupo de Revisión Externa (GRE; n=30) compuesto por expertos y partes interesadas. Se contó con un Equipo de Síntesis de la Evidencia, que preparó las revisiones sistemáticas *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE, según su sigla en inglés), un sistema que clasifica inicialmente la calidad de la evidencia en alta o baja, según provenga de estudios experimentales u observacionales y, posteriormente, en alta, moderada, baja y muy baja, según una serie de consideraciones adicionales. Participaron además profesionales de la OMS de diversas áreas, que formaron parte del Grupo Directivo de la directriz, así como revisaron contenidos y realizaron aportes específicos. El trabajo recibió financiación del HRP de la OMS.

Contenidos de la directriz

La directriz detalla recomendaciones referentes a 1) las buenas prácticas sobre el enfoque general y la

gestión de la infertilidad, 2) la prevención de la infertilidad, detallando la reducción del riesgo derivado del tabaquismo y las infecciones de transmisión sexual, 3) el diagnóstico de la infertilidad femenina y por disfunción ovulatoria y por enfermedad tubárica, 4) el diagnóstico de la infertilidad masculina, incluyendo las relativas al análisis del semen, 5) el diagnóstico de la infertilidad idiopática, 6) el tratamiento de la infertilidad femenina por disfunción ovulatoria y por enfermedad tubárica, 7) el tratamiento de la infertilidad masculina (relativas al uso de antioxidantes y al tratamiento del varicocele), y 8) el tratamiento de la infertilidad idiopática de primera, segunda y tercera línea de parejas con infertilidad idiopática.

Materiales complementarios a la directriz

Además de la directriz, se han publicado resúmenes de la misma en diferentes idiomas; una versión en español del resumen está disponible en el sitio web de la OMS⁴. Conjuntamente, ya se han publicado varios trabajos relacionados; los recursos complementarios provienen de revistas independientes con revisión por pares y brindan contexto adicional sobre el proceso de desarrollo de las guías, la base de evidencia y sus implicaciones para la práctica⁵⁻¹¹. Además se encuentra disponible un video corto que explica su uso¹².

Importancia de la publicación de la nueva directriz de la OMS

La publicación de esta directriz representa un hito histórico en salud reproductiva global. Entre los principales aportes, se destacan:

1. El reconocimiento de la infertilidad como un problema de salud pública global: La directriz posiciona formalmente a la infertilidad como una enfermedad del sistema reproductivo con impacto sanitario, social y económico. Este reconocimiento por parte de la OMS impulsa su inclusión en políticas públicas de salud, ayudando a que no sea vista solo como un asunto “privado” o de demanda individual de servicios.

2. El cierre de brechas en evidencia, prácticas y equidad: Hasta ahora, muchos países no tenían directrices nacionales estandarizadas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infertilidad, o las tenían fragmentadas y dispares. La directriz de la OMS ofrece recomendaciones basadas en la evidencia, con una estructura que ayuda a prevenir factores de riesgo,

diagnosticar con algoritmos clínicos claros, y ofrecer tratamientos escalonados de forma eficaz y costo-efectiva. Este enfoque estandarizado contribuye a reducir las brechas de calidad y resultados entre distintos países y entornos sanitarios.

3. La promoción de la atención equitativa y acceso universal: Un aspecto central de la directriz es su énfasis en que la atención de la infertilidad debe ser equitativa, accesible y asequible, y no depender exclusivamente de pagos directos de los pacientes o de servicios privados de alto costo. Al exhortar a los países a integrar la atención de la infertilidad en los sistemas de salud públicos y esquemas de financiamiento, la OMS busca avanzar en la meta de Cobertura Universal Sanitaria.

4. La inclusión de una perspectiva de Derechos Humanos y centrada en la persona: La directriz no se limita a aspectos biomédicos, sino que incorpora principios de derechos sexuales y reproductivos, igualdad de género y apoyo psicosocial. Recomienda informar a las personas desde etapas tempranas sobre la fertilidad y sobre el impacto de factores como la edad, el tabaquismo y las infecciones de transmisión sexual en la capacidad

reproductiva. Además, el documento enfatiza la importancia de acceso continuo a apoyo emocional y psicológico.

5. El ofrecimiento de una base técnica para políticas y práctica clínica basada en evidencia: La directriz fue desarrollada siguiendo los estándares metodológicos del *Manual para el Desarrollo de Directrices de la OMS*³ y se apoya en la mejor evidencia científica disponible, con revisión sistemática de factores de riesgo, manejo clínico y opciones de tratamiento. Se la ha referido como un llamado global a la práctica clínica basada en evidencia, reduciendo el uso de tratamientos no probados y promoviendo decisiones con respaldo científico.

6. El impulso de la investigación y futuras actualizaciones: Aunque la directriz es exhaustiva, también identifica vacíos en la evidencia y áreas prioritarias para investigación futura, como la preservación de la fertilidad, reproducción con terceros y el manejo de infertilidad asociada a condiciones médicas preexistentes. Esto no solo nutre la práctica clínica actual, sino que también marca una agenda global de investigación y mejora continua.

Referencias Bibliográficas

- World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva: WHO; 2023. <https://news.un.org/es/story/2023/04/1519912>
- Guideline for the prevention, diagnosis and treatment of infertility. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IG. <https://www.who.int/publications/item/9789240115774>
- World Health Organization. WHO Handbook for Guideline Development. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>).
- Directriz para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la esterilidad: resumen de las recomendaciones [Guideline for the prevention, diagnosis and treatment of infertility: summary of recommendations]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2025. <https://doi.org/10.2471/B09633>
- World Health Organisation Guideline Development Group for Infertility. Mburu G, Santesso N, Brignardello-Petersen R, Kennedy R, Farquhar C, Boivin J, *et al.* Recommendations from the WHO guideline for the prevention, diagnosis, and treatment of infertility. *Hum Reprod.* 2026 Jan 1;41(1):25-38. doi: 10.1093/humrep/deaf212. PMID: 41312724; PMCID: PMC12769440.
- World Health Organisation Guideline Development Group for Infertility; Mburu G, Santesso N, Brignardello-Petersen R, Kennedy R, Farquhar C, Boivin J, *et al.* Recommendations from the WHO guideline for the prevention, diagnosis, and treatment of infertility. *Fertil Steril.* 2025 Nov 28;S0015-0282(25)02246-0. doi: 10.1016/j.fertnstert.2025.11.014. Epub ahead of print. PMID: 41387135.
- Mburu G, Kiarie J, Allotey P. WHO guideline on infertility: an opportunity to reduce global health inequalities. *Lancet Glob Health.* 2026 Jan;14(1):e12-e13. doi: 10.1016/S2214-109X(25)00227-X. Epub 2025 Nov 27. PMID: 41319671.
- Mburu G, Santesso N, Brignardello-Petersen R, Farquhar C, Kennedy R, Kiarie J. Safeguarding WHO guideline recommendations through strengthened scientific integrity to advance global health. *Hum Reprod.* 2026 Jan 1;41(1):3-5. doi: 10.1093/humrep/deaf217. PMID: 41312721; PMCID: PMC12769439.
- Infertility services in the context of decreasing total fertility rates. *Bulletin of the World Health Organization.* Vol 103(11): BLT.25.294210 <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/bulletin/online-first/blt.25.294091.pdf>
- Kirkegaard K, Barratt C. WHO infertility guidelines 2025: a call for evidence-based practice. *Hum Reprod.* 2026 Jan 1;41(1):1-2. doi: 10.1093/humrep/deaf229. PMID: 41312732.
- Esteves SC, De Jonge CJ, Pacey A, Vazquez-Levin MH. The 2025 WHO infertility guideline: value in focusing on clinical varicocele and recognizing gaps in male diagnosis and treatment. *Hum Reprod.* 2026 Jan 9;deaf251. doi: 10.1093/humrep/deaf251. Epub ahead of print. PMID: 41507099.
- Organización Mundial de la Salud. Programa de Reproducción Humana. Cómo utilizar las directrices de la OMS sobre infertilidad [Video en Internet]. YouTube; 2025 [Citado: 25/01/2026] [Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=5Wp5AenFyqk>]



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.



REVISTA SAEGRE

www.revistasaege.com.ar

ISSN 2469-0252 (en línea)

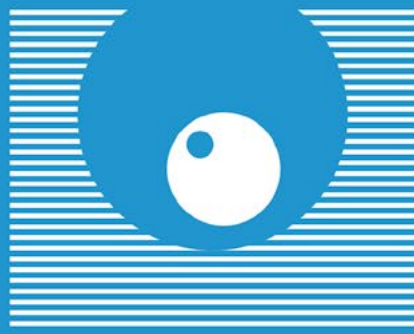
Entidad editora

SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA
Y REPRODUCTIVA

Viamonte 2660 6ºD (1056). Ciudad Autónoma 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**