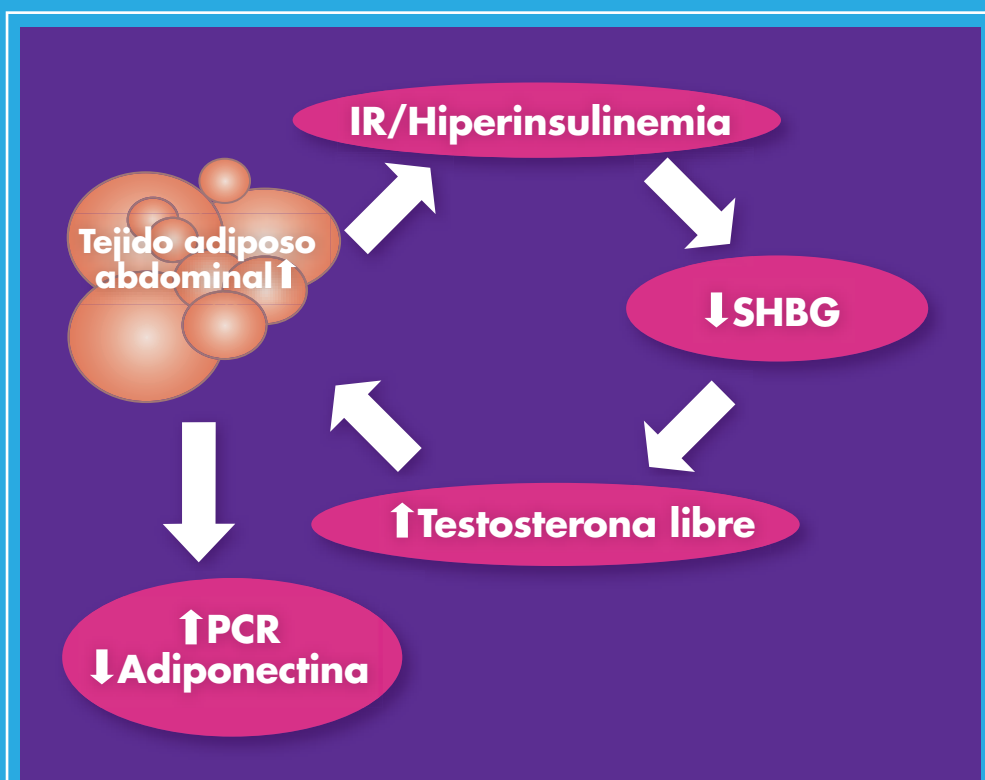


Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



Contenido de este número:

- Premio Dr. Eduardo Lombardi 2016: Obesidad abdominal, insulinoresistencia y marcadores de inflamación en mujeres hiperandrogénicas
- Hipocalcemia relacionada al embarazo y puerperio por enfermedad celíaca
- El rol de la vitamina D en la reproducción
- Síndrome metabólico y cáncer en ginecología
- Análisis de los efectos de estrógenos conjugados/ bazedoxifeno en parámetros lipídicos en mujeres postmenopáusicas del ensayo clínico SMART (Estrógenos Selectivos, Menopausia y Respuesta a la terapia)
- Criterios Médicos de Elegibilidad para el uso de anticonceptivos. Quinta edición 2015

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



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

Año 23 • Volumen XXIII • N° 2 • Diciembre de 2016 • ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

COMISIÓN DIRECTIVA 2015-2016

Presidente: **Dr. Gabriel Fiszbajn**

Vicepresidente: **Dra. María Teresa Nofal**

Secretaria: **Dra. Sandra Demayo**

Prosecretaria: **Dra. Viviana Mesch**

Tesorera: **Dra. Claudia Peyrallo**

Vocales Titulares: **Dra. Laura Mitelberg, Dr. Domingo**

Mugnolo, Dra. Adriana Monastero, Dr. Gabriel Faraj

Vocales Suplentes: **Dra. Alicia Jawerbaum, Dra. María**

Belén Pérez Lana, Dra. Constaza Franco, Dra. Lara Miechi

COMITÉ EDITORIAL

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

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

Medicina (UBA), Investigadora Laboratorio de Endocrinología (UBA), CABA, Argentina.

Colaboradores: **Dra. Rosa Inés Barañao**, Doctora en Ciencias Biológicas (UBA), Investigadora Independiente del CONICET en IBYME-FIBYME (CONICET), Prof. Titular de Inmunología, Universidad Maimónides, CABA, Argentina. **Dra. Laura Estela Boero**, Bioquímica por la Universidad Nacional de Tucumán, Doctora en Bioquímica (UBA), Área Bioquímica Clínica, Especialista en Bioquímica Clínica, Área Endocrinología, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Docente con Formación Pedagógica en Enseñanza Universitaria, Orientación Ciencias de la Salud, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), CABA, Argentina. **Dr. Gabriel Faraj**, Endocrinólogo Universitario, Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Subjefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Churrucá-Visca, Subdirector de la Carrera de Médicos Espe-

cialistas en Endocrinología (UBA), CABA, Argentina. **Dra. Adriana Monastero**, Ginecóloga y Obstetra (UBA), Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE), Magíster en Psiconeuroinmunoendocrinología Universidad Favalaro, CABA, Argentina, Fellow del American College of Gynecology and Obstetrics. **Dra. Luciana Porrati**, Médica Ginecóloga y Obstetra, Especialista en Medicina Endocrina y Reproductiva, Médica asociada en el Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER), Médica de la Sección de Reproducción del Hospital Bernardino Rivadavia, CABA, Argentina. **Dra. Jimena Soutelo**, Médica Especialista en Endocrinología (UBA), Especialista en Diabetes (SAD), Médica de Planta del Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Churrucá-Visca, CABA, Argentina. **Dr. Germán Van Thillo**, Médico Especialista en Medicina Reproductiva, CABA, Argentina.

Propietaria:

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Domicilio Legal de la Revista:

Viamonte 2660, piso 6° of. D (C1056ABR), CABA, Argentina
Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor:
Exp. N° 5.271.459 ISSN de la edición en papel: 1515-8845
ISSN (en línea) 2469-0252

Año 23 • Volumen XXIII • N° 2 • Diciembre de 2016

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

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro

Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Socio Gerente: Facundo Lugones

Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti

Diseño gráfico: Marisa Kantor

Av. Acoyte 25, 4° piso, of. E (C1405BFA), CABA, Argentina. Tel.: (011) 4903-1090/2210

E-mail: administracion@editoriallogica.com.ar

Tapa



Relación entre adiposidad central, insulinoresistencia y marcadores de inflamación en el hiperandrogenismo. IR: insulinoresistencia; SHBG: proteína transportadora de esteroides sexuales; PCR: proteína C reactiva.

SAEGRE no se hace responsable ni se identifica necesariamente con las opiniones vertidas por los autores.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



Año 23 • Volumen XXIII • N° 2 • Diciembre de 2016 • ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

SUBCOMISIONES 2015-2016

Comité Científico

Presidente

Dra. Nora Moses

Integrantes

Dra. Inés de la Parra
Dra. Marta Cortelezzi
Dr. Héctor Miechi
Dr. Sebastián Gogorza
Dr. Manuel Nölting
Dra. Susana Kopelman
Dr. Gabriel Faraj
Dra. Silvia Oizerovich
Dr. Carlos Allami
Dr. Carlos Nagle
Dr. Antonio Tempone
Dra. María Teresa Nofal
Dra. Susana Pilnik
Dra. Cecilia Fenili
Dr. Guillermo Rossi

Directores de Cursos

Capacitación Superior Buenos Aires

Dra. Nora Moses
Dra. Cecilia Fenili
Dra. Doris Rodríguez Vidal

Curso Universitario de Especialización La Plata

Dr. Orlando Forestieri
Dra. Susana Kopelman

Dra. Susana Pilnik
Dr. Domingo Mugnolo

Capacitación Superior Córdoba

Dr. Natalio Kuperman
Dra. Mónica Ñañez
Dra. Adriana Monastero
Dra. Claudia Peyrallo

Capacitación Superior Rosario

Dra. Mabel Martino
Dra. Graciela Ortiz

Capacitación Superior Tucumán

Dr. Damián Branca

Dr. Gabriel Faraj
Dra. Susana Pilnik
Dra. Fabiana Reina

Capacitación Superior San Juan

Dra. Graciela Schabelman
Dra. Claudia Vélez
Dra. Alejandra Belardo
Dra. Claudia Firpo

Capacitación Superior Bariloche

Dr. Fabián Gómez Giglio
Dra. María Teresa Nofal
Dra. Susana Kopelman

Coordinadores de Curso

De Buenos Aires

Dra. Gabriela Kunzi
Dra. Florencia Salort

De La Plata

Dra. María Belén Pérez Lana
Dra. Karina Tozzi

De Córdoba

Dra. Martina Carro
Dra. Viviana Mesch

De Rosario

Dra. Gabriela Ferretti
Dra. Gloria Cohen
Dra. Alejandra Hallberg
Dra. Cristina Cortez
Dra. María Teresa Delfino
Dra. Claudia Vieder
Dra. Ivonne Guinle
Dra. Adriana Javkin

De Tucumán

Dra. Marina Gelin
Dra. Belén Pérez Lana
Dra. Karina Tozzi
Dra. Sonia Patton

De San Juan

Dra. Roxana Reynoso
Dra. Fabiana Sayegh

De Bariloche

Dra. Mariana Angeloni
Dra. Valeria Servetti

Dra. Lorena Giannoni
Dra. Norma Balsamo

Comité de Certificación y Recertificación

Coordinadoras:

Dra. Susana Kopelman
Dra. Roxana Reynoso

Miembros:

Dr. Manuel Nölting
Dr. Héctor Miechi
Dra. Graciela Lewitan
Dra. Viviana Mesch
Dr. Gabriel Faraj

Página WEB

Coordinadoras:

Dra. Viviana Mesch
Dra. Susana Pilnik

Integrantes:

Dra. Marina Gelin
Dra. Constanza Franco
Dra. Laura Mitelberg
Dra. Florencia Salort
Dra. Valeria Servetti

Delegados Sociedades Internacionales

Dr. Manuel Nölting
Dra. Susana Pilnik

Filiales

Filial Sur

Directora: Dra. María José Iturría

Filial NOA

Director: Dr. Néstor Zurueta

Filial Litoral

Directores:

Dra. Irma Mirian Ré
Dr. Sergio Ghersevich

Filial Cuyo. Sede San Juan

Directora: Dra. Graciela Schabelman

Filial Córdoba Centro

Director: Dr. Natalio Kuperman

Filial Bariloche

Director: Dr. Fabián Gómez Giglio

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

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

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

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

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



Año 23 • Volumen XXIII • N° 2 • Diciembre de 2016 • ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

ÍNDICE

TRABAJO ORIGINAL	
• Premio Dr. Eduardo Lombardi 2016: Obesidad abdominal, insulinoresistencia y marcadores de inflamación en mujeres hiperandrogénicas Patricia Maidana, Yamile Mocarbel, Analy Fritzler, Diego González, Mónica Rosales, Maricela Villanueva, Bibiana Fabre, Graciela A. de Cross, Viviana Mesch	45
CASOS CLÍNICOS	
• Hipocalcemia relacionada al embarazo y puerperio por enfermedad celíaca Laura Salvá, Cielo Frisone, Sofía Moldes, Julieta Calé, Gabriel Faraj, Jimena Soutelo	51
ACTUALIZACIÓN	
• El rol de la vitamina D en la reproducción Valeria Pastorino Casas, María Florencia Borghi Torzillo	57
REVISIÓN	
• Síndrome metabólico y cáncer en ginecología Florencia Leonor Biro, Domingo Mugnolo	64
ANÁLISIS CRÍTICOS POR EXPERTOS DE TRABAJOS SELECCIONADOS	
• Análisis de los efectos de estrógenos conjugados/bazedoxifeno en parámetros lipídicos en mujeres postmenopáusicas del ensayo clínico SMART (Estrógenos Selectivos, Menopausia y Respuesta a la Terapia) Comentarios: Susana Pilnik, Rosana Molina	71
COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO	
• Criterios Médicos de Elegibilidad para el uso de anticonceptivos. Quinta edición 2015 Comentarios: Silvia Oizerovich	73
NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS	76

INDEX

ORIGINAL ARTICLE	
• <i>Dr. Eduardo Lombardi Award 2016: Abdominal obesity, insulin resistance and inflammation markers in hyperandrogenic women</i> Patricia Maidana, Yamile Mocarbel, Analy Fritzler, Diego González, Mónica Rosales, Maricela Villanueva, Bibiana Fabre, Graciela A. de Cross, Viviana Mesch	45
CLINICAL CASES	
• <i>Hypocalcemia related to celiac disease in pregnancy and puerperium</i> Laura Salvá, Cielo Frisone, Sofía Moldes, Julieta Calé, Gabriel Faraj, Jimena Soutelo	51
UPDATES	
• <i>The role of vitamin D in reproduction</i> Valeria Pastorino Casas, María Florencia Borghi Torzillo	57
REVIEW	
• <i>Metabolic syndrome and gynecologic cancers</i> Florencia Leonor Biro, Domingo Mugnolo	64
CRITICAL ANALYSIS OF SELECTED ARTICLES: EXPERTS' OPINIONS	
• <i>A pooled analysis of the effects of conjugated estrogens/bazedoxifene on lipid parameters in postmenopausal women from the Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART) trials</i> Comments: Susana Pilnik, Rosana Molina	71
ARTICLE COMMENT	
• <i>Elegibility Criteria for the use of contraceptives. Fifth edition, 2015</i> Comments: Silvia Oizerovich	73
NOVEL ARTICLES	76

Premio Dr. Eduardo Lombardi 2016: Obesidad abdominal, insulinoresistencia y marcadores de inflamación en mujeres hiperandrogénicas

Dr. Eduardo Lombardi award 2016: Abdominal obesity, insulin resistance and inflammation markers in hyperandrogenic women

Patricia Maidana¹, Yamile Mocarbel², Analy Fritzer¹, Diego González¹, Mónica Rosales¹, Maricela Villanueva², Bibiana Fabre¹, Graciela A. de Cross², Viviana Mesch¹

¹ Área Endocrinología, Departamento de Bioquímica Clínica, INFIBIOC, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), CABA, Argentina

² División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), CABA, Argentina

Contacto de la autora: Viviana Mesch

E-mail: vmesch@ffy.uba.ar

Correspondencia: Departamento de Bioquímica Clínica, INFIBIOC, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA

Recibido: 08/06/16. Aceptado: 08/08/16

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés

Resumen

Objetivo: establecer posibles asociaciones entre obesidad abdominal, insulinoresistencia (IR) y marcadores de inflamación en mujeres hiperandrogénicas.

Metodología: en 50 mujeres hiperandrogénicas y 29 controles sanas se determinó testosterona total (Tot), SHBG, insulina, triglicéridos, proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) y adiponectina. Se calcularon el índice HOMA, el índice de andrógenos libres (FAI), el índice de masa corporal (IMC) y el producto de acumulación lipídica (LAP). Se midió la circunferencia de cintura (CC) como indicador de obesidad abdominal. Análisis estadístico: se realizó utilizando los programas SPSS 19 y GraphPad Prism 3.

Resultados: las mujeres hiperandrogénicas mostraron mayores valores de IMC, CC, Tot, FAI, insulina, HOMA, PCR-us y LAP que las controles, y menores niveles de SHBG y adiponectina. Al corregir por IMC y CC, la diferencia en adiponectina permaneció significativa ($p=0,014$; $RR=0.781$; $IC95\% [0.600-0.946]$), pero se perdió significación en los niveles de PCR ($p=0,303$; $RR=1.131$; $IC95\% [0.895-1.428]$). PCR-us se asoció positivamente con FAI, insulina, HOMA, IMC y CC, y negativamente con SHBG. Asimismo LAP correlacionó positivamente con insulina, HOMA y PCR-us, y negativamente con adiponectina.

Conclusiones: las correlaciones halladas entre LAP y los parámetros de IR, adiponectina y PCR confirmarían datos publicados que lo proponen como buen indicador de complicaciones metabólicas y sería útil su determinación en hiperandrogenismo. Si bien PCR se asoció positivamente con FAI y las mujeres hiperandrogénicas presentaron mayores niveles de PCR que las controles, evidenciando mayor grado de inflamación, la diferencia pierde significación al corregir por IMC y CC. Esto sugiere que el sobrepeso y la obesidad abdominal influirían en las variaciones de PCR en mujeres con hiperandrogenismo.

Palabras clave: hiperandrogenismo, obesidad abdominal, insulinoresistencia, marcadores de inflamación.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII N° 2 Diciembre de 2016: 45-51

Abstract

Objectives: to establish the relationships between abdominal obesity, insulin resistance and inflammation markers in hyperandrogenic women.

Methods: in 50 hyperandrogenic women and 29 healthy controls total testosterone (To), SHBG, insulin, triglycerides, high sensitive C reactive protein (hs-CRP) and adiponectin levels were determined. HOMA, free androgen index (FAI), body mass index (BMI), and the lipid accumulation product (LAP) were calculated; waist circumference (WC) was measured as an indicator of abdominal obesity.

Results: hyperandrogenic women showed higher BMI, WC, To, FAI, insulin, HOMA, hs-CRP and LAP index than controls, as well as lower SHBG and adiponectin levels. The difference in adiponectin remained significant after adjusting by BMI and WC ($p=0.014$; $RR=0.781$; $IC95\% [0.600-0.946]$) but differences between CRP levels were lost ($p=0.303$; $RR=1.131$; $IC95\% [0.895-1.428]$). hs-CRP was positively associated with FAI, insulin, HOMA, BMI and WC and negatively with SHBG. Additionally, LAP index showed a positive correlation with insulin HOMA and hs-CRP and correlated negatively with adiponectin.

Conclusions: correlations found between LAP and insulin resistance parameters, adiponectin, and CRP levels confirm published data suggesting its use as a good indicator of metabolic complications in hyperandrogenism. Although CRP levels were positively associated with FAI and CRP was higher in hyperandrogenic women, showing a greater degree of inflammation, this difference is lost after adjusting by BMI and WC. This fact suggests that overweight and abdominal obesity influence CRP changes in hyperandrogenic women.

Key words: hyperandrogenism, abdominal obesity, insulin resistance, inflammation markers.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII N° 2 Diciembre de 2016: 45-51

INTRODUCCIÓN

El hiperandrogenismo es una alteración endocrinológica habitual en mujeres en edad reproductiva. Frecuentemente cursa con trastornos metabólicos como dislipemia, intolerancia a la glucosa e insulinoresistencia^{1,2}. El exceso de andrógenos se correlaciona también con un incremento de grasa abdominal³, con alteraciones funcionales en el tejido adiposo, pudiendo causar hipertrofia de los adipocitos condición que también se relaciona con insulinoresistencia e hiperinsulinemia y un perfil lipídico-lipoproteico aterogénico^{4,5}. La obesidad abdominal es considerada un estado de inflamación crónica de bajo grado, con niveles alterados de marcadores de inflamación y adipocitoquinas⁶, y esta condición se asociaría también a la dislipemia y a la resistencia a la insulina. Niveles incrementados de insulina se asocian a su turno con una disminución de proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo cual resulta en un aumento de la testosterona biológicamente activa y favorece la deposición de grasa abdominal con las consecuencias metabólicas ya mencionadas.

La adiponectina, una proteína secretada por los adipocitos, induce la síntesis de insulina y tiene acciones antiaterogénicas y antiinflamatorias. Sus niveles plasmáticos se encuentran disminuidos en diferentes estados relacionados con insulinoresistencia como la diabetes, enfermedad cardiovascular e hipertensión⁷. Los datos de la literatura acerca de la relación entre adipocitoquinas y andrógenos son contradictorios. En el caso del síndrome de ovario poliquístico (SOP), la causa más frecuente de hiperandrogenismo en la mujer⁸, algunos estudios describen concentraciones similares de adiponectina en mujeres con SOP y mujeres controles pareadas por índice de masa corporal⁹, mientras que otros reportan niveles menores en mujeres hiperandrogénicas y SOP¹⁰.

Con respecto a la proteína C reactiva (PCR), un clásico marcador de inflamación, algunos autores encontraron una relación inversa con los niveles de andrógenos¹¹, mientras que otros demostraron una asociación con SHBG pero no con testosterona¹².

Considerando la relación entre la obesidad abdominal y la insulinoresistencia con el exceso de andrógenos, sería importante encontrar marcadores de riesgo metabólico que permitan prevenir las comorbilidades en mujeres hiperandrogénicas^{13,14}. Teniendo en cuenta que el incremento de triglicéridos ha sido considerado como un marcador secundario de riesgo cardiovascular, algunos autores proponen el uso del producto de acumulación lipídica (LAP, por

su sigla en inglés) como un indicador de alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, diabetes y otras comorbilidades de la insulinoresistencia^{15,16}. El índice LAP se calcula a partir de la medida de la circunferencia de cintura y el valor de los triglicéridos plasmáticos. Wiltgen et al.¹⁶ encontraron que un índice LAP $\geq 34,5$ cm.mmol/L presenta una mayor sensibilidad y especificidad para detectar un estado de insulinoresistencia que el uso del índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura.

Teniendo en cuenta las consideraciones previas, el objetivo de este estudio es establecer las relaciones entre la obesidad abdominal, la insulinoresistencia y los marcadores de inflamación en mujeres hiperandrogénicas.

SUJETOS Y MÉTODOS

Pacientes

Se estudiaron 50 mujeres hiperandrogénicas atendidas en la División de Endocrinología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Se incluyeron en el estudio mujeres de entre 18 y 67 años con diagnóstico de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, cuyo consumo de alcohol no superara los 10 g/día y no fumadoras. Se consideraron los siguientes criterios de exclusión: tratamiento con anticonceptivos orales, corticoides, terapia de reemplazo hormonal, drogas hipolipemiantes y/o antihipertensivas en los tres meses previos a su ingreso al estudio, embarazo, diabetes, enfermedad renal o hepática, tumores hormono dependientes conocidos o sospechados, sangrado vaginal de etiología desconocida, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, procesos tromboembólicos y variaciones de peso mayores de 5% en los últimos seis meses. Asimismo se estudió un grupo de 29 mujeres controles sanas mayores de 18 años, con ciclos menstruales regulares, sin tratamiento farmacológico (incluyendo anticonceptivos), no fumadoras y con consumo de alcohol no superior a 10 g/día. Todas las participantes brindaron su consentimiento informado y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas José de San Martín y por el Comité de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA).

Medidas biométricas

En todas las participantes se registraron el peso y la altura para el cálculo del índice de masa corporal (IMC: peso/altura²) y se midió la circunferencia de cintura (CC) como indicador de obesidad abdominal.

Estudios bioquímicos

A las mujeres con ciclos menstruales conservados se les extrajo sangre entre el tercer y quinto día del ciclo mientras que a aquellas que se encontraban en amenorrea se les realizó una extracción al azar. Todos los parámetros fueron evaluados en sangre obtenida luego de 12 hs de ayuno y se efectuaron las siguientes determinaciones: testosterona total (Tot) por radioinmunoensayo (RIA) (DIA Source ImmunoAssays SA), límite de detección 0,05 ng/ml, coeficientes de variación (CV) intraensayo (CVi) entre 3,3 y 4,6% y coeficientes de variación entreensayo (CVe) entre 4,8 y 6,2%; SHBG por quimioluminiscencia en autoanalizador Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics SA), sensibilidad analítica 0,2 nmol/L, CVi entre 4,1 y 7,7%, CVe entre 5,8 a 13% para todo el rango de concentraciones estudiado en todos los casos; glucosa y triglicéridos (TG) por método enzimático colorimétrico (Roche Diagnostic Corporation, Indianapolis, USA) en Cobas 6000, Módulo 501. Se midieron los niveles de adiponectina por ELISA (DIA Source ImmunoAssays SA), sensibilidad analítica 0,6 ng/ml, CV intraensayo entre 2,3 y 4,7%, CV entreensayo entre 5,7 y 6,7%, para todo el rango de concentraciones analizado. La insulina se determinó por ensayo inmunoradiométrico (DIA Source ImmunoAssays SA), sensibilidad analítica 1 uUI/ml, CV% menor del 6,5%. Se evaluó insulinoresistencia a través del índice HOMA: $\text{insulina mUI/L} \times \text{glucosa mmol/L} / 22,5$. La proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) se midió por inmunoturbidimetría en un autoanalizador Cobas 6000 (Roche Diagnostic Corporation, Indianapolis, USA), sensibilidad analítica 0,3 mg/L, CV% menor del 8,4%. Se calculó del índice de andrógenos libres (FAI, por su sigla en inglés): $\text{To}/\text{SHBG} \times 100$ y el producto de acumulación lipídica (índice LAP) fue determinado mediante la fórmula: $[\text{cintura (cm)} - 58] \times \text{triglicéridos (mmol/L)}$, como fue previamente reportado¹⁵.

Análisis estadístico

Para evaluar las diferencias entre grupos se utilizaron métodos paramétricos (test t de Student) o no-paramétricos (test de Mann-Whitney) según la distribución de los datos. Se analizaron correlaciones entre parámetros mediante test de Spearman y se implementó regresión logística binaria para evaluar la probabilidad de que un evento (hiperandrogenismo) ocurra en asociación con otros factores luego de realizar las correcciones pertinentes. Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se utilizaron los programas SPSS, versión 19 y GraphPad Prism 3.0.

RESULTADOS

Las mujeres hiperandrogénicas mostraron mayores valores de IMC, CC, Tot, FAI, insulina, HOMA, PCR-us e índice LAP. Considerando este último parámetro, el valor de la mediana en el grupo de estudio fue mayor de 34,5, el valor de corte establecido por Wiltgen et al.¹⁶ para identificar pacientes insulinoresistentes. Por el contrario, los niveles de SHBG y adiponectina fueron menores que en el grupo control (Tabla 1).

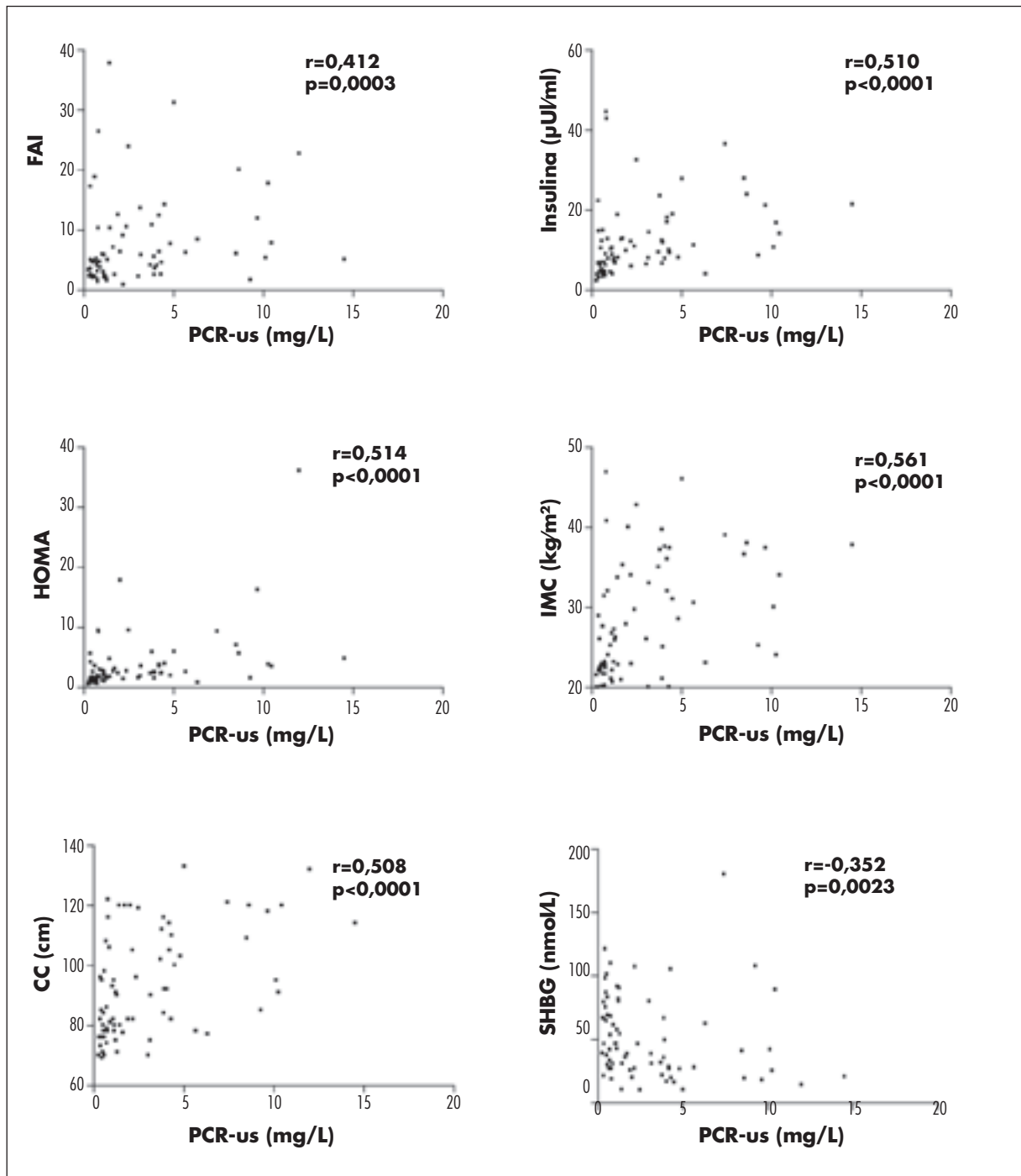
Para evaluar la influencia del IMC y la CC en los niveles de adiponectina y PCR en ambos grupos, se realizó un análisis de regresión logística binaria y se encontró que la diferencia en los niveles de adiponectina permanecía significativa al ajustar por estos parámetros ($p=0,014$; $RR=0,781$; $IC95\% [0,600-0,946]$). Sin embargo, se perdió significación en los niveles de PCR luego de realizar esta corrección ($p=0,303$; $RR=1,131$; $IC95\% [0,895-1,428]$).

La PRC-us correlacionó positivamente con FAI, insulina, HOMA, IMC y CC y negativamente con SHBG (Figura 1), mientras que el índice LAP correlacionó positivamente con insulina, HOMA y PCR-us y negativamente con adiponectina (Figura 2).

	Hiperandrogénicas	Controles	P
IMC (kg/m ²)	29,8 (23,0-37,3)	22,9 (21,6-26,0)	0,0007
CC (cm)	97,5 (79,0-116,0)	82,0 (77,0-90,0)	0,0013
Tot (ng/ml)	0,72 (0,58-1,00)	0,49 (0,39-0,52)	<0,0001
SHBG (nmol/L)	30,8 (21,2-53,7)	64,4 (38,0-88,6)	0,0004
FAI	6,3 (5,0-13,1)	2,4 (2,1-3,8)	<0,0001
Insulina (μUI/ml)	12,7 (7,8-21,2)	6,8 (4,6-9,1)	<0,0001
HOMA	3,46 (1,63-5,74)	1,51 (1,02-2,11)	<0,0001
PCR-us (mg/L)	2,1 (0,79-4,94)	1,08 (0,58-3,11)	0,024
Adiponectina (μg/ml)	9,9±4,7	16,0± 5,1	0,0003
LAP (cm.mmol/L)	44,0 (20,1-73,4)	18,2 (13,1-24,4)	0,0005

IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; Tot: testosterona total; SHBG: proteína transportadora de hormonas sexuales; FAI: índice de andrógenos libres; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; LAP: producto de acumulación lipídica.

Tabla 1: Parámetros antropométricos, perfil androgénico y metabólico, adiponectina y PCR en las mujeres estudiadas. Resultados expresados como media ± desvío estándar o mediana (rango) según la distribución de los datos.



FAI: índice de andrógenos libres; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; SHBG: proteína transportadora de hormonas sexuales.

Figura 1: Correlaciones entre PCR-us (proteína C reactiva ultrasensible) y diferentes parámetros.

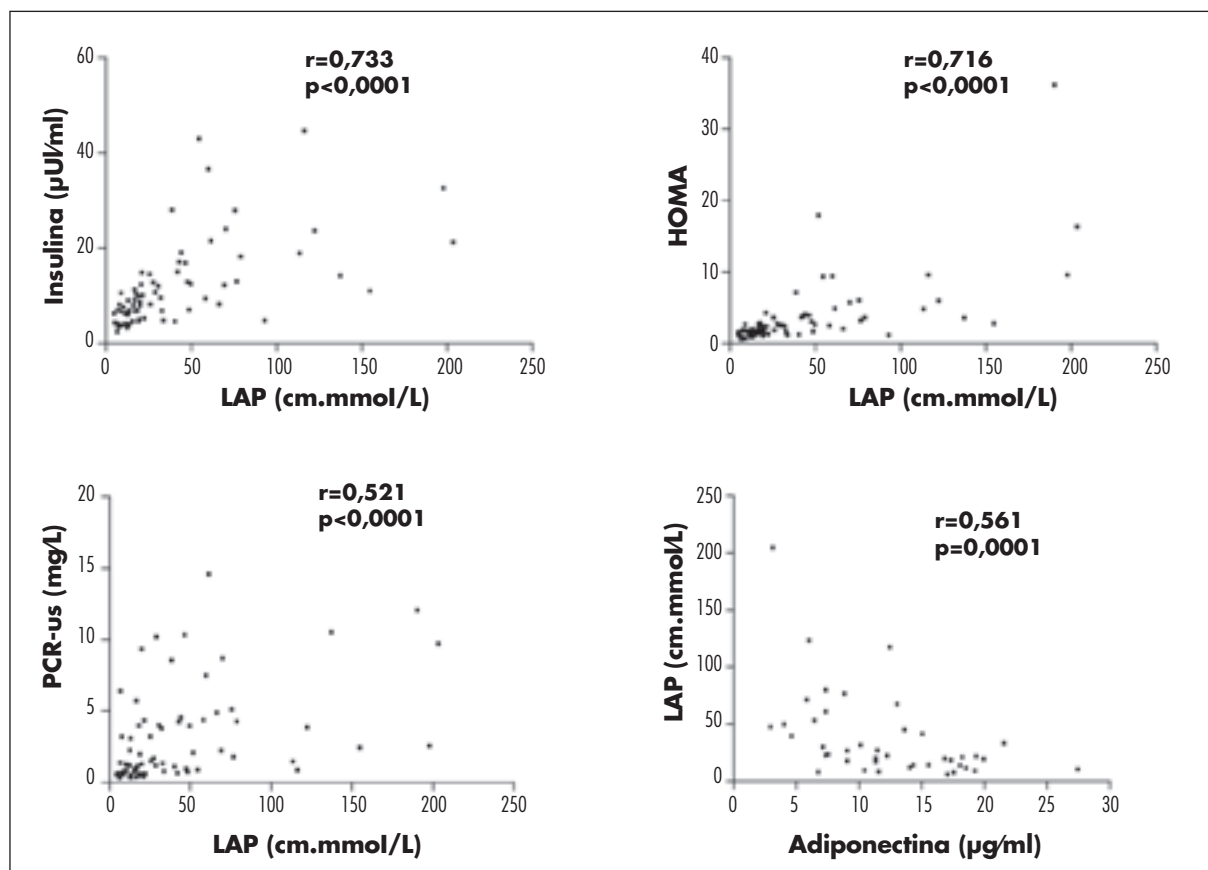


Figura 2: Correlaciones entre índice LAP (producto de acumulación lipídica) y diferentes parámetros. PCR-us (proteína C reactiva ultrasensible).

DISCUSIÓN

En este estudio nuestro propósito fue analizar las posibles asociaciones entre obesidad abdominal, insulinoresistencia y marcadores de inflamación en mujeres hiperandrogénicas.

Encontramos menores niveles de adiponectina en mujeres hiperandrogénicas en comparación con el grupo control, de acuerdo con otros autores^{7,10}. Como se mencionó en la introducción, hay discrepancias en la literatura en cuanto a la relación entre adiponectina y testosterona. Glinborg et al.¹⁷ encontraron una asociación positiva entre estos parámetros en pacientes con SOP independientemente del IMC, la circunferencia de cintura y la masa grasa total, sin embargo los niveles de adiponectina fueron menores en las pacientes hirsutas con SOP que en las controles pareadas por peso corporal. En contraste, otros autores hallaron una relación inversa¹⁸. De acuerdo con nuestros hallazgos, Wildman et al.¹⁹ detectaron que mayores niveles de testosterona y menores niveles de SHBG en mujeres de mediana edad se asocian con menores niveles de adiponectina de alto peso molecular,

independientemente de los valores de masa grasa y circunferencia de cintura. Se ha descrito la presencia de receptores de andrógenos tanto en adipocitos como pre-adipocitos, sugiriendo que podría haber un efecto regulatorio entre la testosterona y las hormonas del tejido adiposo²⁰. La densidad de los receptores de andrógenos en el tejido visceral es mayor que la del tejido adiposo subcutáneo. Dado que el tejido adiposo visceral secreta adipocitoquinas pro-inflamatorias en mayor cantidad y adiponectina en menor cantidad que el tejido adiposo subcutáneo²¹, la unión de la testosterona a los receptores del tejido adiposo visceral podría ocasionar alteraciones en el perfil de secreción de este tejido. Más aún, Xu et al.²² demostraron por primera vez que la testosterona reduce selectivamente los niveles circulantes de adiponectina de alto peso molecular inhibiendo su secreción por los adipocitos y este hecho podría explicar en parte por qué los hombres tienen mayor riesgo de insulinoresistencia y aterosclerosis que las mujeres.

Estudiando diferentes poblaciones, Yasar et al.²³ describieron que los niveles séricos de adiponecti-

na eran menores en adolescentes con SOP, siendo esta reducción independiente del IMC. Riestra et al.²⁴ obtuvieron una conclusión similar al hallar una correlación negativa entre la adiponectina y el índice de andrógenos libres, independientemente del IMC y la masa grasa en la misma población.

Con respecto a la PCR, algunos autores describen valores altos en pacientes con SOP, también relacionados a insulinoresistencia^{25,26}. Se ha demostrado que el tratamiento con metformina en estas mujeres disminuye los niveles de PCR¹¹. En nuestro estudio, al igual que en otros^{27,28}, las concentraciones de PCR fueron más altas en las pacientes que en las controles lo cual evidenció un mayor grado de inflamación. Además, los niveles de PCR mostraron una asociación negativa con SHBG y positiva con FAI. Sin embargo, luego de realizar una regresión logística binaria considerando el IMC y la circunferencia de cintura, la diferencia en las concentraciones de PCR entre controles y pacientes dejó de ser significativa. Este hecho sugiere que el sobrepeso y la obesidad abdominal serían los factores determinantes de las variaciones de PCR en mujeres con exceso de andrógenos. De acuerdo con los resultados de Lee et al.²⁹, en este trabajo también encontramos una correlación significativa positiva entre PCR y los índices HOMA y LAP.

Como se mencionó en la introducción, el índice LAP se describió como un indicador de insulinoresistencia y riesgo cardiovascular^{15,16} reflejando la sobreacumulación lipídica más que el exceso de peso como describe el IMC¹⁵. En nuestro estudio no sólo el índice LAP fue significativamente más alto en mujeres hiperandrogénicas que en las controles, sino que de acuerdo con estos autores, encontramos que el LAP correlacionó con la insulina y el índice HOMA. Además el índice LAP mostró una correlación negativa con adiponectina, la cual también está disminuida en estados de insulinoresistencia.

En conclusión, las correlaciones halladas entre el índice LAP y los parámetros de insulinoresistencia, como así también con adiponectina y PCR, confirmarían datos de la bibliografía que lo proponen como un buen indicador de complicaciones metabólicas y sería de utilidad en pacientes hiperandrogénicas.

El presente trabajo fue realizado con fondos otorgados por la Universidad de Buenos Aires (subsidio UBACYT-IC 20720120200028).

REFERENCIAS

1. Sutton-Tyrrell K, Wildman R, Matthews K, Chae C, Lasley B, Brockwell S, et al. Sex-hormone binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). *Circulation* 2005; 111: 1242-1249.
2. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril*. 2009; 92: 626-634.
3. Kalish G, Barrett-Connor E, Laughlin G, Gulanski BI. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1646-52.
4. Barber TM, Franks S. Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373: 68-76.
5. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003; 14:101-106.
6. Repaci A, Gambiner A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335: 30-41.
7. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, Georgopoulos NA, Katsikis I, Tarlatzis BC, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 297-307.
8. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453-62.
9. Lecke SB, Morsch DM, Spritzer PM. Association between adipose tissue expression and serum levels of leptin and adiponectin in women with polycystic ovary syndrome. *Genet Mol* 2013; Res 12: 4292-4296.
10. Li S, Huang X, Zhong H, Peng Q, Chen S, Xie Y, et al. Low circulating adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: an updated meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 3961-3973.
11. Diamanti-Kandaraki E, Paterakis T, Alexandraki K, Piperi C, Aessopos A, Katsikis I, et al. Indices of low grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and beneficial effect of metformin. *Hum Reprod* 2006; 21: 1426-1431.
12. Gannagé-Yared MH, Chedid R, Abs L. Relation between androgens and cardiovascular risk factors in a young population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 74:720-725.
13. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 58: 182-187.
14. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction* 2015; 149: R219-R227.
15. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 5: 26.
16. Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009; 24: 1726-1731.

17. Glinborg D, Andersen M, Hagen C, Frystyk J, Hulstrøm V, Flyvbjerg A, et al. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. Eur J Endocrinol 2006; 155:337-45.
18. Page ST, Herbst KL, Amory JK, Coviello AD, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men. J Androl 2005; 26: 85-92.
19. Wildman RP, Wang D, Fernandez I, Mancuso P, Santoro N, Scherer PE, et al. Associations of testosterone and sex hormone binding globulin with adipose tissue hormones in midlife women. Obesity (Silver Spring) 2013; 21: 629-636.
20. Dieudonne MN, Pecquery R, Boumediene A, Leneveu MC, Giudicelli Y. Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: regional specificities and regulation by sex steroids. Am J Physiol 1998; 274: C1645-C1652.
21. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. Endocrinology 2004; 145: 2273-2282.
22. Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. J Biol Chem 2005; 280: 18073-18080.
23. Yasar L, Ekin M, Gedikbasi A, Erturk AD, Savan K, Ozdemir A, et al. Serum adiponectin levels in high school girls with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. J Pediatr Adolesc Gynecol 2011; 24: 90-93.
24. Riestra P, Garcia-Anguita A, Ortega L, Garcés C. Relationship of adiponectin with sex hormone levels in adolescents. Horm Res Paediatr 2013; 79: 83-87.
25. Sathyapalan T, Atkin S. Mediators of inflammation in polycystic ovary syndrome in relation to adiposity. Mediators Inflamm 2010; 2010: 758656.
26. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. Fertil Steril 2011; 95:1048-1058.
27. González F, Sreekumaran NK, Basal E, Bearson DM, Schimke JM, Blair HE. Induction of hyperandrogenism in lean reproductive-age women stimulates proatherogenic inflammation. Horm Metab Res 2015; 47:439-444.
28. Nehir A, Bastu E, Demiral I, Bulut H, Dogan M, Buyru F. Relationship between hyperandrogenism, obesity, inflammation and polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 2016 Mar; 7:1-5. [Epub ahead of print].
29. Lee da E, Park SY, Lee SR, Chung HW, Jeong K. Clinical and biochemical profiles according to Homeostasis Model Assessment-insulin Resistance (HOMA-IR) in Korean women with polycystic ovary syndrome. J Menopausal Med 2014; 20:104-110.

CASOS CLÍNICOS

Hipocalcemia relacionada al embarazo y puerperio por enfermedad celíaca

Hypocalcemia related to celiac disease in pregnancy and puerperium

Laura Salvá¹, Cielo Frisone¹, Sofía Moldes¹, Julieta Calé J¹, Gabriel Faraj¹, Jimena Soutelo¹

¹ Servicio de Endocrinología, Complejo Médico Churruca Visca, CABA, Argentina

Contacto de la autora: Laura Salvá

E-mail: cielito_f@hotmail.com

Correspondencia: Uspallata 3400 (C1437JCP), CABA, Argentina

Recibido: 10/07/16. Aceptado: 10/08/16

Conflictos de interés: las autoras declaran no tener conflicto de interés

Resumen

La hipocalcemia se define como calcemia $<8,5$ mg/dl. Se desconoce su prevalencia en el embarazo. Se presentaron tres casos de mujeres que durante el embarazo y/o puerperio fueron evaluadas por diarrea, anemia e hipocalcemia sintomática. Se solicitaron anticuerpos antigliadina, antiendomisio y antitransglutaminasa que fueron positivos. Se realizó videoendoscopia alta y biopsia con confirmación de enfermedad celíaca (EC). Se inició dieta libre de gluten con mejoría gastrointestinal, estabilización del medio interno y ganancia ponderal.

Abstract

Hypocalcemia is defined as serum calcium level below 8.5 mg/dl. Its prevalence during pregnancy is unknown. We report three cases of women who, during pregnancy and/or puerperium, were examined for diarrhea, anemia and symptomatic hypocalcemia. Serological testing was performed to determine antigliadin, antiendomysial and antitransglutaminase antibodies with a positive result. Upper endoscopy with histological analysis of biopsies of the duodenum confirmed celiac disease. Gluten free diet improved gastrointestinal symptoms as well as laboratory abnormalities and weight gain.

Conclusión: durante el embarazo y la lactancia aumentan los requerimientos de calcio y vitamina D, y se produce un cambio en la reactividad inmunológica que probablemente cause una pérdida de la tolerancia al gluten. La hipocalcemia podría postularse como síntoma cardinal para sospechar esta patología que podría provocar complicaciones materno-fetales severas.

Palabras clave: hipocalcemia, embarazo, puerperio, enfermedad celíaca.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII N° 2 Diciembre de 2016: 51-56

Conclusion: during pregnancy and breastfeeding calcium and vitamin D requirements increase and changes in the immunological system are probably responsible for the loss of tolerance to gluten. Hypocalcemia could be considered as a cardinal symptom leading to the diagnosis of this pathology which could result in maternal and fetal complications.

Key words: hypocalcemia, pregnancy, puerperium, celiac disease.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII N° 2 Diciembre de 2016: 51-56

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) o enteropatía sensible al gluten se presenta en personas genéticamente predispuestas, probablemente inducida por un mecanismo autoinmune.

Es una intolerancia intestinal a una secuencia definida de aminoácidos presentes en distintos cereales como el trigo, la avena, la cebada y el centeno. Según estudios publicados, la duración de la lactancia, la edad de introducción del gluten en la dieta y ciertas infecciones gastrointestinales como el rotavirus jugarían un importante rol en la fisiopatología de la enfermedad¹.

Para su diagnóstico no existe hasta el momento una única prueba que permita identificar o excluir esta patología². La biopsia de la segunda porción de duodeno distal mediante una endoscopia digestiva alta es el *gold standard*³ y debe realizarse en pacientes sintomáticos o con pruebas serológicas positivas⁴.

El gluten es digerido por enzimas lumbales y del borde en cepillo de los enterocitos. Los péptidos de gliadina inducen cambios en el epitelio que provocan un aumento de la expresión de interleukina 15. Se activan los linfocitos intraepiteliales que se transforman en citotóxicos y destruyen a los enterocitos que expresan MIC-A (proteína inducida por estrés). La gliadina es absorbida en la lámina propia, deaminada por la transglutaminasa tisular y presentada en conjunto con los complejos de histocompatibilidad HLA DQ2 o DQ8 de la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA) sensibilizando al linfocito T (LT) mediante su receptor $\alpha\beta$. Esto genera una respuesta exagerada activando otros LT que producen citoquinas (INF γ , IL4 y TNF α). Como consecuencia se origina una enteritis por destrucción del enterocito que permite a las CPA presentar otros antígenos adicionales para continuar sensibilizando a los linfocitos T⁴⁻⁵.

La incidencia de EC en niños es de 1:250, de los cuales sólo 1 de 7 es sintomático y presenta un diagnóstico temprano⁶. En el resto permanece latente hasta la cuarta o quinta década de vida o puede ser desenmascarada en la segunda mitad del embarazo y puerperio.

Los pacientes adultos con EC pudieron haber sido niños no diagnosticados. La incidencia en adultos es de 1:100, la signo-sintomatología es muy variable o incluso está ausente, por lo que se encuentra subdiagnosticada. Los síntomas gastrointestinales pueden desaparecer luego de la infancia y manifestarse luego como síntomas extra intestinales autoinmunes o secundarios al síndrome malabsortivo. La prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes celíacos es cinco a 10 veces mayor que en la población general⁷, siendo la ataxia autoinmune (40%) y la tiroiditis de Hashimoto (26%) las más prevalentes^{8,9}.

Las manifestaciones clínicas clásicas son las gastrointestinales. Otros síntomas se asocian al déficit selectivo de nutrientes y vitaminas al afectarse la porción más proximal del intestino¹⁰. Los síntomas gastrointestinales típicos pueden estar ausentes hasta en el 50% de estos pacientes, evidenciándose un incremento de las formas atípicas y silentes.

Las manifestaciones endocrinológicas de la EC son: baja talla, trastornos gineco-endocrinos, menstruales, fracturas, osteoporosis, osteomalacia, raquitismo, hipocalcemia, altos requerimientos de levotiroxina en pacientes hipotiroideos, déficit de vitamina D, diarrea persistente en pacientes con enfermedad de Graves Basedow eutiroideos e imposibilidad para aumentar de peso¹¹.

El embarazo y el puerperio han sido reportados como factores que pueden desenmascarar una EC latente. Se especula que se produce un cambio en la reactividad inmunológica que causa una pérdida

de la tolerancia al gluten hasta ese momento subclínica¹². Es por este motivo que puede manifestarse por primera vez en el embarazo y puerperio, habiéndose asociado a circunstancias tales como abortos espontáneos a repetición e infertilidad¹³.

En el embarazo y la lactancia se producen múltiples adaptaciones fisiológicas del metabolismo óseo para satisfacer las altas demandas de esta etapa de la vida. El feto necesita calcio para formar su esqueleto, presentando una demanda del 80% de su requerimiento en el tercer trimestre del embarazo. Con este fin, en su madre se duplica la absorción intestinal y la reabsorción renal de calcio y se ve aumentada la resorción ósea¹⁴. A continuación ejemplificaremos con tres casos clínicos.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

En 2005 es hospitalizada en el Servicio de Obstetricia una paciente de sexo femenino de 33 años cursando un embarazo de 25 semanas por gastroenterocolitis y anemia severa. Como antecedentes personales tenía cinco embarazos, dos partos, una cesárea y un aborto en el primer trimestre de causa desconocida. Presentó dos internaciones en clínica médica meses previos por gastroenteritis. Refería dolor abdominal postprandial, asociados de a ocho a 10 episodios de diarrea no disintérica al día. Refería parestesias principalmente en miembros superiores y peribucales. Al examen físico, se encontraba hemodinámicamente estable, adelgazada, con signos de deshidratación franca, abdomen doloroso a la palpación y signo de Trousseau positivo antes del minuto. En el laboratorio se constató anemia de tipo hipocrómica microcítica, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipokalemia e hipoproteinemia (Tabla 1). Al examen obstétrico se constató un feto con retaso del crecimiento intrauterino (RCIU). Se inició reposición endovenosa de calcio, magnesio y potasio, además de suplementación vía oral de calcitriol. Se solicitaron anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa que resultaron positivos. Se inició dieta libre de gluten, con franca mejoría del cuadro. Se pospuso la realización de videoendoscopia para luego del parto.

Caso clínico 2

Paciente de sexo femenino de 36 años que en 2015 cursó internación en el Servicio de Clínica Médica por hipocalcemia severa sintomática.

Como antecedentes personales presentaba anemia crónica; se encontraba en estudio en el Servicio de Gastroenterología por pérdida de peso de varios de meses de evolución; dos embarazos, un aborto en el primer trimestre de causa desconocida y un parto de ocho meses atrás de un recién nacido pretérmino y con bajo peso al nacer; actualmente se encontraba dando lactancia materna. Refería diarrea, con deposiciones líquidas, no disintéricas de tres meses de evolución, sin respuesta a dieta astringente e hidratación, con empeoramiento de los síntomas en la última semana, pérdida de 5 kg y episodios de hipotensión arterial. Al ingreso, se encontraba hemodinámicamente estable, deshidratada, adelgazada, con signos de Trousseau y Chevostek positivos espontáneos, el abdomen era blando e indoloro con ruidos hidroaéreos aumentados. Se realizó laboratorio, en cual se constató hipocalcemia severa, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipokalemia, hipoproteinemia y anemia (Tabla 1). Se inició reposición endovenosa de calcio, magnesio y potasio, además de calcitriol y suplemento de hierro vía oral, con rápida mejoría sintomática. Debido a la hipofosfatemia severa, debió administrarse fósforo endovenoso bajo monitoreo cardiológico en UCI. Se solicitaron anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa, que fueron positivos. Se realizó videoendoscopia alta (VEDA) con toma de biopsia, con lo que se confirmó el diagnóstico de enfermedad celíaca. Se inició dieta libre de gluten con mejoría del cuadro gastrointestinal, estabilización del medio interno y ganancia ponderal.

Caso clínico 3

Paciente de 29 años con antecedentes de hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto y anemia crónica. Presentó G1 P1 C0 A0. Concurrió dos meses luego del parto por parestesias peribucales y en extremidades, asociado a diarrea de 20 días de evolución. Al examen físico se constató signo de Chvostek positivo y Trousseau espontáneo. Se realizó laboratorio evidenciando anemia, hipoalbuminemia, hipokalemia leve, hipomagnesemia e hipocalcemia severa, con hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D (Tabla 1). Se solicitaron anticuerpos de enfermedad celíaca que resultaron positivos. Se llevó a cabo VEDA que informó patrón en mosaico vinculable a enfermedad celíaca tipo 3c de MARSH.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Calcemia (mg/dL) Calcemia corregida(mg/dL)	6,5 8,34	6,8 8,96	5,7 7,00
Fosfatemia (mg/dL)	2,5	1,3	3,6
Magnesio (mg/dL)	1,2	1,2	1,4
Vitamina D (UI) PTHi (pg/ml)	NE NE	3,9 48	15 145
Albúmina (g%)	1,7	1,3	2,1
Ionograma (Na/K) (meq/L)	150/2,8	137/2,5	138/3,03
Hto (%) /Hb (g/%)	25/8,7	39/12	34/11

PTHi: hormona paratiroidea intacta; Hto: hematocrito; Hb: hemoglobina; NE: no evaluable.

Tabla 1: Variables bioquímicas de las tres pacientes.

DISCUSIÓN

El calcio es un elemento indispensable; su intercambio a través de las membranas celulares es responsable de acciones fisiológicas como transmisión neuromuscular, comunicación interneuronal, contracción y relajación del músculo cardíaco y esquelético¹⁵. La homeostasis mineral es un proceso complejo, en el cual están involucrados iones como calcio, fósforo, magnesio y las hormonas calciotrópicas: hormona paratiroidea (PTH), calcitonina y 1,25 dihidroxivitamina D₃. Consiste fundamentalmente en la relación entre un gran *pool* de calcio esquelético y una menor concentración en el líquido extracelular modificado por los ingresos a través del tracto gastrointestinal y los egresos fundamentalmente a través del riñón¹⁶.

Durante el curso del embarazo, el metabolismo mineral materno experimenta una serie de modificaciones para adaptarse a las demandas de crecimiento y desarrollo fetal y placentario. En el feto humano se depositan 30 g de calcio aproximadamente, el 80% del mismo durante el segundo trimestre¹⁴; esto representa un aumento de las demandas de los requerimientos minerales maternos.

La concentración de calcio total disminuye paralelamente a la albumina sérica pero no tendría implicancias clínicas. Por otro parte, el calcio iónico, la fracción de importancia fisiológica, se mantiene sin cambios. La absorción intestinal del calcio se duplica durante el embarazo a partir de la doceava semana de gestación. Este aumento conduce a un balance positivo del mineral y permite al esqueleto

materno almacenar calcio previo a la demanda del segundo y tercer trimestre¹⁴. Se desconoce aún si este aumento en la absorción intestinal de calcio se debe a los niveles de calcitriol. También a partir de la semana 12 se produce un aumento en la excreción urinaria de calcio, en concordancia con el aumento fisiológico del filtrado glomerular y el *clearance* de creatinina, así como también por el incremento de los niveles de calcitonina, lo que produce una hipercalciuria absorptiva fisiológica¹⁴.

En cuanto al fósforo sérico, el mismo se mantiene dentro de los rangos normales durante todo el embarazo, así como la reabsorción tubular de fosfato a nivel renal. Los niveles de PTH se encuentran en un rango normal o disminuido y detectan su nivel más bajo durante el primer trimestre de gestación. Esta disminución en su nivel se aprecia en mujeres con ingesta de calcio adecuada pudiendo deberse a la presencia del péptido relacionado con la PTH (PTHrp), que se encuentra aumentado durante la gestación. El mismo es secretado por la placenta, amnios, decidua, cordón umbilical, paratiroides fetal, glándula mamaria. A pesar de este aumento fisiológico, PTHrp es menos potente para estimular la 1 α hidroxilasa renal¹⁴⁻¹⁷. Con respecto a 1-25 VIT D₃, su nivel se duplica desde el primer trimestre y se mantiene en estos niveles hasta el fin de la gestación¹⁸ como resultado de la interacción de varios factores, a saber: PTH y su acción placentaria y sobre la decidua, prolactina y lactotropo placentario como estimulantes de la 1 α hidroxilasa renal, estrógenos, hormona de crecimiento, calcitonina.

A pesar del aumento de la absorción de calcio, existe evidencia de que durante el embarazo el esqueleto materno es sometido a un aumento de la resorción ósea desde el inicio, especialmente durante el tercer trimestre.

Teniendo en cuenta todos los procesos fisiológicos, la alteración en alguno de los mismos podría tener implicancias a nivel materno-fetal. La hipocalcemia se define como el valor de calcio sérico menor a 8,5 mg/dl. En general, sus síntomas se presentan cuando existe una alteración importante en la homeostasis. No hay datos epidemiológicos acerca de la hipocalcemia en embarazo, si bien se ha asociado con una amplia variedad de complicaciones tales como hipertensión y parto prematuro, en especial cuando se encuentra asociado a déficit de vitamina D¹⁵. Las causas más frecuentes incluyen: hipoparatiroidismo materno, cuyo tratamiento consiste en altas dosis de calcitriol, pseudohipoparatiroidismo, hipocalcemia secundaria a la terapia tocolítica con magnesio y trastornos relacionados con baja disponibilidad de calcio.

Entre estos últimos se destacan los trastornos malabsortivos, con la enfermedad celíaca como entidad principal. Existen datos que avalan que durante el embarazo se producen cambios en la reactividad inmunológica que pueden causar pérdida de la tolerancia al gluten¹². Estos mecanismos podrían desencadenarse también durante el puerperio mediante el mismo mecanismo. De la misma manera, el embarazo se considera como un factor que pueda desenmascarar una enfermedad celíaca latente¹².

Como se mencionó anteriormente, la EC es una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune que afecta la mucosa del intestino delgado en pacientes genéticamente susceptibles y cuyo desencadenante es la ingesta de gluten. Se presenta con una gran heterogeneidad clínica en todos los grupos etarios¹⁹. La prevalencia es de 1,7% en la población sintomática y 0,75-1,2% en asintomática. Puede ascender hasta 4,5% en la población de alto riesgo como familiares de primer grado de pacientes con EC²⁰. Actualmente las manifestaciones clínicas pueden agruparse en mayores (síntomas de malabsorción como diarrea, esteatorrea, descenso de peso, calambres, tetania, edema periférico debido a alteraciones electrolítica e hipoalbuminemia) y menores (molestias transitorias e inespecíficas como dispepsia, distensión abdominal, alteraciones leves del tránsito intestinal, anemia de causa no precisada, fatiga aislada, hipertransaminasemia de causa

no precisada, alteraciones neurológicas centrales y periféricas, osteoporosis, talla baja, defectos del esmalte dental, dermatitis herpetiforme)²¹. Las manifestaciones gineco-obstétricas de la EC son muy variadas. Fortunato et al.²² estudiaron los tipos y frecuencia de alteraciones del ciclo menstrual y hallaron con mayor frecuencia síndrome premenstrual (71,9%), dismenorrea (66,1%), hipomenorreas (39,3%), oligomenorrea (35,7%), amenorrea (26,8%), menometrorragias (23,2%), metrorragias (19,6%) y polimenorreas (14,35%). Asimismo cuando compararon los resultados obstétricos entre mujeres con enfermedad celíaca y sin ella descubrieron diferencias significativas ($p < 0,01$) en infertilidad, hemorragias en embarazos tempranos y déficit del crecimiento intrauterino. Los autores no hallaron diferencias significativas en abortos espontáneos ni en hipertensión relacionada con el embarazo. Datos similares fueron hallados en un estudio epidemiológico inglés²³. Resultados opuestos fueron detectados por Moleski et al.²⁴ quienes encontraron que entre 329 mujeres con EC el 50,6% tenía historia de aborto espontáneo sin causa aparente vs 40,6% de 641 mujeres sin historia de EC; además el grupo de mujeres con EC presentó 23,8% de embarazos pretérminos vs 15,9% de las mujeres sin EC. En un metaanálisis Tersigni et al.²⁵ encontraron mayor infertilidad OR:5.06 (IC95% 2.26-11.35) $p < 0,0001$, abortos recurrentes OR:5.82 (IC95% 2.30-14.74) $p < 0,0001$ y retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) OR:8.73 (IC95% 3.23-23.58) $p < 0,0001$. La patogénesis de los desórdenes reproductivos en la EC aún permanece sin dilucidar. Existen dos hipótesis: una por déficit nutricional y otro por mecanismo inmune. En la EC activa, la malabsorción puede conducir al déficit de diferentes nutrientes como zinc, selenio, ácido fólico o hierro, entre otros. La deficiencia de zinc y selenio afecta la síntesis de gonodotrofinas, por lo que se puede alterar el eje gonadal, y la deficiencia de ácido fólico puede afectar el desarrollo del tubo neural en el feto²⁵. La severidad de la malnutrición correlaciona directamente con la frecuencia y severidad de los desórdenes gineco-obstétricos y la dieta libre de gluten ha demostrado en las mujeres con EC presentar similares resultados que la población general²⁶.

Las pacientes con EC presentan un incremento de los anticuerpos, en especial de los antitransglutaminasa (antiTG). Se ha demostrado²⁷ la presencia de transglutaminasa (TG) en las células endometriales, así como en el estroma y células trofoblásticas.

Se ha postulado que la unión de los TG y antiTG puede afectar la angiogénesis y decidualización endometrial, y de este modo afectar la implantación²⁸.

El retraso en el diagnóstico en los casos expuestos demuestra que la EC en ciertos casos es poco sospechada cuando los síntomas no son los representativos, y que tanto el embarazo como el puerperio son momentos de la vida reproductiva en los cuales dicha patología puede presentarse en forma más sintomática y con mayores complicaciones. Estos hallazgos sugieren que los médicos deberían considerar realizar el *screening* para EC en aquellas mujeres con desórdenes gineco-obstétricos sin causa aparente, recordando que el cumplimiento de una dieta libre de gluten podría mejorar dicha alteración.

REFERENCIAS

- Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N England J Med* 2007; 357:1731-43.
- Bal J, Vazquez H, Smecuol E, Bonorino Udaondo C. Enfermedad celíaca. *Med Clin Condes* 2008; 19 (4):371-380.
- Dickey W. Endoscopic markers for celiac disease. *Gastroenterology & Hepatology* 2006; 3 (10); 546-51.
- Howell Md, Austin RK, Kelleher D, Nepom GT, Kagnoff MF. An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac disease. *J Exp Med* 1986; 164: 333-8.
- Lundin KE, Scott H, Fausa O, Thorosby E, Sollid LM. T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. *Hum Immunology* 1994; 41:285-91.
- Fassano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S1-S9.
- Berti I, Trevisol C, Tommasini A. Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 2000; 45:403-6.
- Collin P, Salmi J, Hallstrom O. Autoimmune thyroid disease and celiac disease. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:137-40.
- Farrell R, Kelly C. Celiac Sprue. *N England J Med* 17 2002; Vol. 346, 3.
- Shaker J, Magill S, Lalande B, Brickner R, Findling J. Endocrine manifestations of Celiac disease. *The Endocrinologist* 2002; 12: 110-116.
- Corrado F, Magazzu G, Sperlazza C. Diagnosis of celiac disease in pregnancy and puerperium: think about it. *Acta Obstetrica et Ginecologica Scandinavica* 2002; 81: 180-181.
- Smecuol E, Maurino E, Vazquez H, et al. Gynaecological and obstetric disorders in celiac disease: frequent clinical onset during pregnancy and puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:63-89.
- Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011; 40:795-826.
- Kumar A, Agarwal K, Salam G, Gupta R, Batra S. Hypocalcemia in pregnant women. *Biol Trace Elem Res* 2010; 136:8523-6.
- Pitkin R. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review. *Am J Obstet Gynecology* 1985: 151.1.
- Gertner J, Coustan D. Pregnancy as a state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1986 Sep; 81(3):451-6.
- Whitehead M, Lane G, et al. Interrelations of calcium-regulating hormones during normal pregnancy. *British Medical Journal* 1981; Vol. 233.
- Moscoso FJ, Quera P. Enfermedad celíaca. Revisión. *Rev Med Chile* 2016; 144: 211-221.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti R, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at risk and not at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-92.
- Di Sabatino A, Corazza G. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 1480-94.
- Fortunato F, Martinelli D, Prato R, Pedalino B. Results from ad hoc and routinely collected data among celiac women with infertility or pregnancy related disorders: Italy, 2001-2011. *The Scientific World Journal* 2014.
- Dhalwani NN, West J, Sultan AA, Ban L, Tata LJ. Women with celiac disease present with fertility problems no more often than women in the general population. *Gastroenterology* 2014; 147:1267-1274.
- Moleski SM, Lindenmeyer CC, Veloski JJ, Miller RS, Miller CL, Kastenber D, DiMarino AJ. Increased rates of pregnancy complications in women with celiac disease. *Ann Gastroenterol* 2015; 28 (2): 236-240.
- Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, Scambia G, Di Simone N. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Human Reproduction Update* 2014; 30 (4): 582-593.
- Kotze LM. Gynecologic and obstetric finding related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 567-574.
- Robinson NJ, Glaizier JD, Greenwood SI, Baker PN, Aplin JD. Tissue transglutaminase expression and activity in placenta. *Placenta* 2006; 27: 148-157.
- Di Simone N, De Spirito M, Di Nicuolo F, Tersigni C, Castellani R, Silano M, Maulucci G, Papi M, Scambia G, Gasbarrini A. Potential new mechanisms of placenta damage in celiac disease: anti trasglutaminase antibodies impair human endometrial angiogenesis. *Biol Reprod* 2013; 89: 88-98.

El rol de la vitamina D en la reproducción

The role of vitamin D in reproduction

Valeria Pastorino Casas¹, María Florencia Borghi Torzillo¹

¹ Sección Osteopatías Médicas, Servicio de Endocrinología, Complejo Médico Churruca Visca, CABA, Argentina

Contacto de las autoras: Valeria Pastorino Casas, María Florencia Borghi Torzillo

E-mail: vale_pastorino@hotmail.com, flor1805@hotmail.com

Correspondencia: Uspallata 3400 (C1437JCP), CABA, Argentina

Recibido: 02/07/16. Aceptado: 03/08/16

Conflictos de interés: las autoras declaran no tener conflicto de interés

Resumen

La vitamina D es una hormona esteroidea involucrada en el metabolismo óseo cuya función principal es mantener la homeostasis cálcica. Además tiene otras funciones conocidas como acciones "no clásicas" que han sido motivo de numerosas investigaciones en los últimos años.

El receptor de vitamina D (VDR) y las enzimas involucradas en su metabolismo se encuentran en los tejidos reproductivos de hombres y mujeres. La evidencia de estudios en animales y en humanos sugiere que la vitamina D cumpliría un rol importante en la reproducción. En la mujer se la ha asociado con los resultados de la fertilización in vitro (FIV) y patologías como el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y endometriosis, mientras que en el hombre se la ha relacionado con hipogonadismo, alteraciones en la espermatogénesis y la calidad del semen.

Palabras claves: vitamina D, reproducción, fertilidad.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII N° 2 Diciembre de 2016: 57-64

Abstract

Vitamin D is a steroid hormone that plays a key role in calcium and phosphorus metabolism and mineral homeostasis. However, in recent years there has been a growing body of literature about other "non classical" roles. The vitamin D receptor (VDR) and its metabolizing enzymes are distributed across males and females reproductive tissues. Evidence from animal and human studies suggests that vitamin D is involved in many functions of the reproductive systems. In women, vitamin D status has been associated with in vitro fertilization (IVF) outcome, features of polycystic ovarian syndrome (PCOS) and endometriosis. In men, it has been associated with hypogonadism, semen quality and sperm count, motility and morphology.

Key words: vitamin D, reproduction, fertility.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII N° 2 Diciembre de 2016: 57-64

Fisiología y metabolismo de la vitamina D

La vitamina D es una hormona esteroidea involucrada en el metabolismo óseo cuya función principal es mantener la homeostasis cálcica. Se obtiene a través de la dieta y fundamentalmente por acción de los rayos ultravioleta B (UVB) en la piel. No es una verdadera vitamina y se la considera una hormona, ya que puede sintetizarse endógenamente, actúa en forma endocrina y su concentración no depende exclusivamente de aportes nutricionales.

La vitamina D₃ o colecalciferol se sintetiza en la piel a partir de la conversión del 7-dehidrocolesterol en pre-vitamina D₃ por efecto de los rayos UVB. Luego la previtamina D₃ se isomeriza a vitamina D₃ en un proceso dependiente de la temperatura de la piel. La producción dérmica es regulada de tal manera que cuando hay exceso de exposición a

rayos UVB se producen metabolitos inactivos que evitan la intoxicación¹. La vitamina D₂ o ergocalciferol se genera a través de un proceso similar que ocurre en los vegetales.

La incorporación a través de la dieta es limitada dado que existen pocos alimentos naturalmente ricos en vitamina D (salmón, caballa, sardina, aceite de hígado de bacalao, atún, yema de huevo, hongos). Algunos lácteos y jugos están fortificados con vitamina D₂.

La vitamina D, que proviene tanto de la síntesis cutánea como de la ingesta, es hidroxilada a nivel hepático a 25(OH)D (calcidiol) por la enzima 25 α -hidroxilasa y luego en el riñón a 1,25(OH)₂D (calcitriol) por la enzima 1 α -hidroxilasa. El calcitriol es el metabolito activo de la vitamina D₁. Cuando la síntesis de 1,25(OH)₂D es suficiente, la 25(OH)D se transforma a nivel renal en el metabolito inactivo

24,25(OH)2D. La 1α -hidroxilación renal está rigurosamente regulada y es estimulada por la PTH (parathormona), la hipocalcemia y la hipofosfatemia e inhibida por la misma 1,25(OH)2D, la hipercalcemia, la hiperfosfatemia y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). Los diferentes metabolitos de vitamina D circulan unidos a una proteína ligadora (DBP) que tiene alta homología con la albúmina¹. La mayor parte de las acciones de la vitamina D está mediada por el receptor de vitamina D (VDR), miembro de la familia de receptores nucleares de hormonas esteroideas. Al ingresar a sus células diana, el calcitriol se disocia de la DBP y se une al VDR, el cual sufre cambios conformacionales en su estructura tridimensional que le permiten transportarse hacia el núcleo, donde se heterodimeriza con el receptor del ácido retinoico (RXR). El complejo VDR/RXR se une a regiones promotoras del ADN para regular la transcripción génica (efecto genómico)². El calcitriol también puede unirse al VDR ubicado en caveolas de la membrana plasmática dando origen a segundos mensajeros lo que desencadena una respuesta rápida (efecto no genómico)².

Las acciones llamadas "clásicas" de la vitamina D consisten en promover la absorción intestinal de calcio y fósforo, la reabsorción renal de calcio y la movilización de calcio del hueso para mantener la calcemia en un rango normal³. El VDR no se encuentra únicamente en el intestino, riñón y hueso, sino que se expresa en casi todos los tejidos humanos, con lo cual la vitamina D tiene funciones que van más allá del metabolismo óseo conocidas como acciones "no clásicas"³. Además se ha demostrado que la piel, ganglio linfático, colon, mama, próstata, médula adrenal, páncreas, cerebro, endometrio, placenta y tracto reproductor masculino expresan la 1α -hidroxilasa y producen 1,25(OH)2D que actúa en forma autocrina o paracrina regulando la proliferación y diferenciación celular y la función del sistema inmune⁴. Estas acciones "no clásicas" de la vitamina D han sido motivo de numerosas investigaciones en los últimos años.

La hipovitaminosis D está ampliamente distribuida a nivel mundial y afecta aproximadamente a 1 billón de personas y representa un problema de Salud Pública³. Existen ciertas situaciones o enfermedades que aumentan el riesgo de padecerla: baja exposición solar o uso de protectores solares, hiperpigmentación cutánea, vivir en latitudes elevadas, baja ingesta de vitamina D, síndromes de malabsorción, enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática, diversos fármacos y obesidad, entre otras⁵.

La hipovitaminosis D produce raquitismo en los niños, mientras que en los adultos la clínica es variable según el grado de deficiencia pudiendo ocasionar osteomalacia, hiperparatiroidismo secundario con menor densidad mineral ósea (osteopenia u osteoporosis) y debilidad muscular con aumento de la probabilidad de caídas lo que conduce a un incremento del riesgo de fracturas⁵. En los últimos tiempos se ha vinculado el déficit de vitamina D con distintas afecciones como diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca), cáncer (especialmente de mama, próstata y colon), enfermedades autoinmunes (diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis), infecciones, asma, esquizofrenia, depresión, entre otras³.

Incluso se ha asociado a la vitamina D con mortalidad, siendo ésta menor en los pacientes con niveles adecuados de vitamina D y en aquellos suplementados⁶.

También son relevantes las consecuencias de la hipovitaminosis D durante el embarazo. En algunos estudios se ha observado que en la madre provoca hiperparatiroidismo secundario y mayor riesgo de resistencia insulínica, preeclampsia y parto prematuro. En el neonato predispone a bajo peso, menor crecimiento postnatal, hipocalcemia y raquitismo congénito¹.

La medición del calcidiol sérico es el mejor indicador clínico del estatus nutricional de vitamina D. No es útil la determinación del calcitriol porque aún en situaciones de hipovitaminosis severa sus niveles se mantienen dentro del rango normal a expensas de un hiperparatiroidismo secundario⁵. Se considera como nivel sérico óptimo de 25(OH)D al valor que suprime la PTH circulante, permite una máxima absorción intestinal de calcio, mantiene una adecuada densidad mineral ósea, evita la osteomalacia y disminuye el riesgo de caídas y fracturas. Aunque existen controversias con respecto a este valor, la mayoría de los autores considera que el nivel sérico óptimo de 25(OH)D es ≥ 30 ng/ml y definen como insuficiencia a valores entre 21 y 29 ng/ml y como deficiencia a aquellos < 20 ng/ml^{1,5}. Todavía no hay evidencia suficiente para recomendar un punto de corte por encima del cual se producen los beneficios extra óseos pero este valor parecería ser similar o levemente más alto al nivel deseado para las acciones clásicas.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión sobre el rol que tiene la vitamina D en la reproducción y los trastornos relacionados con la

fertilidad en mujeres y hombres que se asociarían al déficit de esta hormona.

Expresión del VDR y de la 1α -hidroxilasa en los tejidos reproductivos

El VDR se localiza a nivel del tejido reproductivo, tanto central como periférico, de hombres y mujeres. En el sistema nervioso central se expresa en las neuronas y células de la glía del hipotálamo, sustancia nigra y glándula hipófisis⁷. En el aparato reproductor masculino se encuentra en el epidídimo, túbulos seminíferos, en las células de Sertoli y Leydig, células germinales, espermatozoides, próstata y vesículas seminales⁸. En mujeres, el VDR se halla en los ovarios, endometrio, células epiteliales de las trompas y durante el embarazo en la placenta⁹. La placenta humana y las células endometriales expresan CYP27B1, gen que codifica para la enzima 1α -hidroxilasa, sugiriendo una síntesis extrarrenal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ¹⁰. En hombres, la enzima se encuentra en vesículas seminales, testículos y espermatozoides¹¹.

Efectos de la vitamina D en los tejidos reproductivos

1. Mujeres

In vitro, la vitamina D estimula la esteroideogénesis ovárica e induce la producción de progesterona, estradiol y estrona¹². Estudios en animales sugieren que la vitamina D es esencial para la producción de estrógenos en ambos sexos, manteniendo la concentración de calcio extracelular en rango normal, así como regulando la expresión del gen de la aromatas (CYP19A1)¹². También regula la expresión de la hormona anti-mulleriana (AMH) presente en las células de la granulosa, importante para la selección folicular¹³. Existen cambios estacionales de los niveles de AMH que se correlacionan directamente con los de vitamina D con una disminución del 18% durante el invierno en comparación con el verano ($P=0,01$), y la suplementación con colecalciferol permite valores estables de AMH a lo largo del año¹⁴. Sin embargo en un estudio prospectivo en mujeres premenopáusicas con déficit de vitamina D la suplementación con esta última no se correlacionó con cambios en los valores de AMH⁹. Estudios *in vitro* en animales y humanos demuestran que el VDR puede inducir la transcripción de la dehidroepiandrosterona sulfotransferasa, enzima que cataliza la sulfoconjugación de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y testosterona¹⁵.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ regula la expresión y secreción

de la gonadotropina coriónica humana (HCG) y la hormona lactógeno placentaria (HPL), promueve el transporte de calcio en la placenta y regula la expresión en las células endometriales del HOXA10, importante para el desarrollo uterino y endometrial y clave en el embarazo, permitiendo la receptividad uterina para la implantación^{16,17,18}.

2. Hombres

La vitamina D produciría *up regulation* de genes testiculares implicados en la fertilidad masculina. Entre ellos, el ABCA1 que se expresa en las células de Sertoli, comprometido en la homeostasis del colesterol, sustrato necesario para la esteroideogénesis en las células de Leydig. Selva et al. demostraron que en ratones *knockout* del gen ABCA1 se observó una disminución de la producción de testosterona y menor número de espermatozoides¹⁹. Asimismo promueve la expresión de la calbindina en los testículos involucrada en la espermatogénesis y síntesis de esteroides sexuales²⁰.

En el espermatozoides humano, la vitamina D posee efectos en el eflujo del colesterol, en la fosforilación de proteínas, favorece la capacitación y aumenta la sobrevivencia del espermatozoides mediante el aumento del calcio intracelular²¹. Además reduce el contenido de triglicéridos en el líquido espermático al estimular la actividad de la lipasa generando una fuente de energía necesaria para los procesos de maduración y capacitación de los espermatozoides²².

Un estudio efectuado en ratas diabéticas sugiere que la vitamina D tendría un rol protector sobre el estrés oxidativo a nivel testicular²³.

Vitamina D y fertilidad

1. Estudios en animales

Estudios iniciales muestran que el déficit de vitamina D reduce la tasa de fertilidad en ratas hembras en un 75% en comparación con las que tienen suficiencia de vitamina D²⁴. Los ratones hembra *knockout* para la 1α -hidroxilasa desarrollan infertilidad acompañada de una disminución de los niveles de estrógenos y progesterona, un aumento de la hormona foliculoestimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH), defectos en el desarrollo folicular y en la formación del cuerpo lúteo, así como hipoplasia uterina y disminución de la expresión ovárica de factores angiogénicos²⁵. En estos ratones, cuando el calcio y el fósforo sérico se normalizan con una dieta de rescate, la disfunción en el eje gonadal y la angiogénesis ovárica revierten. Por lo tanto, los autores concluyen que

la infertilidad no se debe a un efecto directo del déficit de vitamina D en el sistema reproductivo, sino a un efecto indirecto mediado por el calcio extracelular y el fósforo. Sin embargo, otros estudios demuestran que la vitamina D en sí misma, y no la hipocalcemia, es la responsable de la alteración en la capacidad reproductiva de las ratas con déficit de vitamina D²⁶.

Los ratones hembra *knockout* para el VDR presentan hipoplasia uterina y deterioro en la foliculogénesis¹².

En ratas hembras inseminadas por machos con deficiencia de vitamina D la fertilidad se redujo en un 73% comparada con aquellas que fueron inseminadas por machos con niveles adecuados de esta hormona²⁷. Tanto el déficit de vitamina D como el modelo experimental de ratones machos *knockout* para el VDR se asocian con disminución en el recuento espermático en el testículo y epidídimo, disfunción de las células de Sertoli, reducción en el número de las células de Leydig y cambios degenerativos en el epitelio germinal^{28,12}.

En los modelos de ratones machos y hembras *knockout* para el VDR, la expresión del gen de la aromatasa y la actividad de la enzima se encuentran disminuidas en el ovario, testículos y epidídimos en comparación con los animales controles¹². Además se produce un hipogonadismo hipergonadotrófico. La suplementación con calcio aumenta la actividad de la aromatasa y corrige parcialmente el hipogonadismo. La acción de la vitamina D en

la biosíntesis de estrógenos se explica en parte por el mantenimiento de la homeostasis del calcio; sin embargo, no debe descartarse una regulación directa de la expresión del gen de la aromatasa.

2. Estudios en humanos

2.1. Mujeres

2.1.1. Fertilización in vitro (FIV)

El número absoluto de parejas afectadas por infertilidad aumentó de 42 millones en 1990 a 48,5 millones en 2010²⁹. Varios estudios relacionan a la vitamina D con la tasa de éxito en los tratamientos de alta complejidad en fertilidad. En un estudio realizado en 84 mujeres infértiles sometidas a FIV, aquellas con concentraciones más elevadas de 25(OH)D en el líquido folicular tienen mayor tasa de embarazo. Por lo tanto, los autores postulan a esta hormona medida en el líquido folicular como un predictor independiente de éxito en la FIV³⁰. Sin embargo, otro estudio en 101 mujeres sometidas a ICSI (inyección intracitoplásmica de espermatozoides), niveles mayores a 30 ng/ml de vitamina D en el fluido folicular se relacionan con menor calidad embrionaria y menor tasa de embarazo en comparación con las que tienen niveles menores de vitamina D en el líquido folicular³¹. Finalmente otros estudios no encuentran correlación entre la vitamina D sérica y en el líquido folicular con la tasa de embarazo en las mujeres sometidas a FIV^{32,33} (Figura 1).

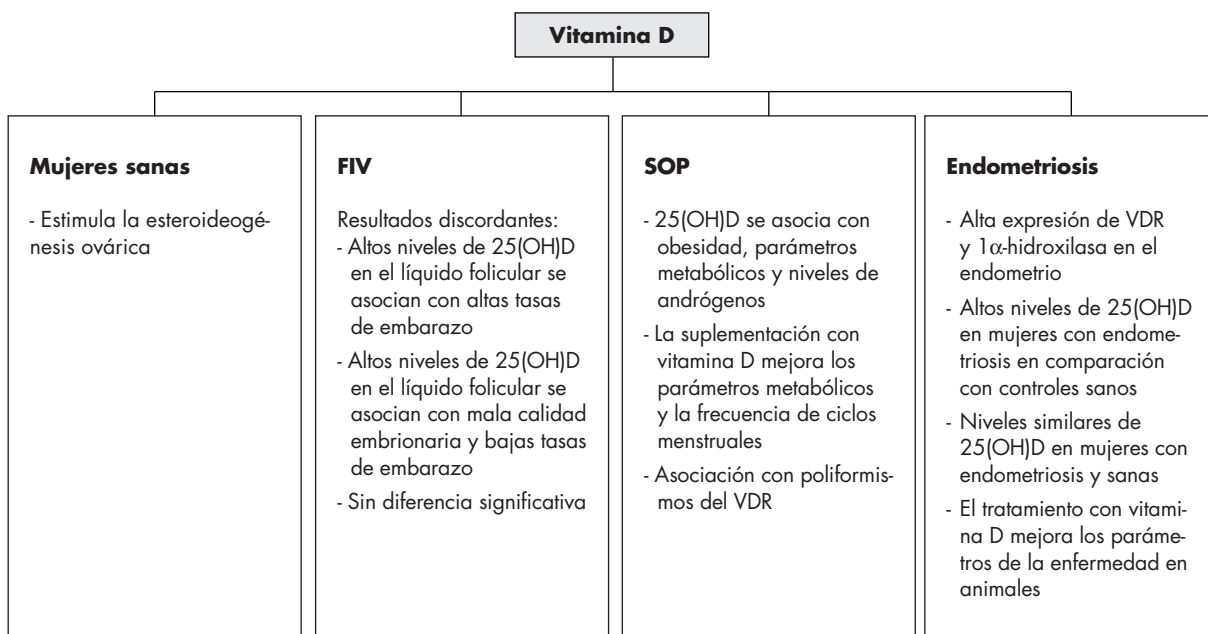


Figura 1: Las asociaciones de la vitamina D con la reproducción femenina (adaptado de²).

2.1.2 Síndrome del ovario poliquístico (SOP)

El SOP es uno de los trastornos endocrinos más frecuente en mujeres en edad reproductiva caracterizado por irregularidades en el ciclo menstrual, hiperandrogenismo, poliquistosis ovárica, infertilidad y alteraciones metabólicas. La evidencia sugiere que el déficit de vitamina D está involucrado en la insulinoresistencia y el síndrome metabólico en SOP. Existe una correlación negativa entre el nivel de 25(OH)D y el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, la relación cintura-cadera, la presión arterial sistólica y diastólica, la glucemia en ayunas y post sobrecarga oral de glucosa, la insulina en ayunas, el HOMA y los triglicéridos, y una correlación positiva con los valores de HDL e insulinosensibilidad³⁴.

En cuanto a la asociación entre el déficit de vitamina D y los niveles de andrógenos y sus precursores en este síndrome, la evidencia no es del todo concluyente. Algunos estudios muestran una relación inversa entre la vitamina D y los andrógenos tales como testosterona y DHEAS³⁵. Otro estudio describe una correlación negativa entre la vitamina D y el *score* de hirsutismo (Ferriman-Gallwey), positiva con la SHBG (proteína transportadora de esteroides sexuales) y no muestra relación con la testosterona total, testosterona libre y el índice de andrógenos libres³⁴.

Varios estudios demuestran que la suplementación con vitamina D mejora los parámetros metabólicos y la frecuencia de ciclos menstruales en las mujeres con SOP. En un estudio prospectivo a 24 semanas, 57 mujeres con este síndrome recibieron 20.000 UI semanales de colecalciferol, en las cuales se observó una mejoría en el metabolismo de la glucosa y en los ciclos menstruales³⁶. Otro estudio realizado en 60 mujeres infértiles con SOP, el tratamiento con metformina 1.500 mg/día, calcio 1.000 mg/día y vitamina D 400 UI/día dio lugar a un mayor número de folículos dominantes durante los dos y tres meses de seguimiento, en comparación con el grupo que recibió metformina sola y el grupo placebo, lo que podría indicar un efecto beneficioso sobre la fertilidad³⁷.

Por lo tanto, es necesario efectuar estudios randomizados controlados con placebo para recomendar el tratamiento con vitamina D en las mujeres con SOP.

Por último, en este síndrome se observan polimorfismos del VDR implicados en la regulación de los parámetros metabólicos y endocrinos³⁸ (Figura 1).

2.1.3. Endometriosis

La fisiopatogenia de la endometriosis se relaciona con una alteración de los mecanismos inmunológicos y de las respuestas inflamatorias. La vitamina D regula el sistema inmune por lo que se especula que podría estar involucrada en la patogénesis de esta enfermedad. Diversos estudios evidencian que las mujeres con endometriosis poseen una mayor expresión del VDR y de la 1 α -hidroxilasa en sus endometrios y tienen valores séricos más elevados de 25(OH)D en comparación con los controles sanos^{10,39,40}. Sin embargo, otros trabajos encuentran niveles séricos de 25(OH)D similares en las mujeres sanas y con endometriosis^{39,41}.

No se ha encontrado asociación entre polimorfismos de VDR y esta patología⁴². Finalmente también se ha investigado la relación entre la DBP y la endometriosis. Se ha reportado que la concentración de una isoforma de la DBP fue significativamente menor en el fluido peritoneal, pero no en el plasma, de mujeres con endometriosis en comparación con los controles sanos⁴³.

Por otra parte, en modelos de ratones el tratamiento con elocalcitol, un derivado sintético de la vitamina D₃, reduce el tamaño de las lesiones y disminuye la inflamación en esta patología⁴⁴ (Figura 1).

2.2 Hombres

2.2.1 Semen y patología testicular

Existe una correlación positiva entre los niveles séricos de 25(OH)D y la motilidad espermática y la motilidad progresiva. Los hombres con déficit de vitamina D (<10 ng/ml) tienen menor proporción de espermatozoides móviles, y móviles progresivos, en comparación con hombres con niveles adecuados de vitamina D (≥ 30 ng/ml). *In vitro*, el calcitriol aumenta la concentración de calcio intracelular, la motilidad espermática e induce la reacción acrosómica en los espermatozoides maduros⁴⁵. En un estudio randomizado, controlado por placebo, se administró elocalcitol por tres meses a 121 pacientes con patología prostática crónica benigna lo cual produjo disminución en los parámetros inflamatorios en el semen con mejoría de la calidad y motilidad progresiva espermática. Además redujo significativamente el volumen prostático y los síntomas de irritación genitourinarios⁴⁶.

Los pacientes con síndrome de sólo Sertoli o hipoespermatogénesis severa tienen menor expresión del gen de CYP2R1 que codifica para la enzima 25 α -hidroxilasa y niveles séricos significativamente menores de 25(OH)D en comparación con

sujetos controles⁴⁷. A su vez, estos pacientes presentan osteopenia u osteoporosis con incremento de los marcadores óseos a pesar de tener niveles normales de testosterona⁴⁷ (Figura 2).

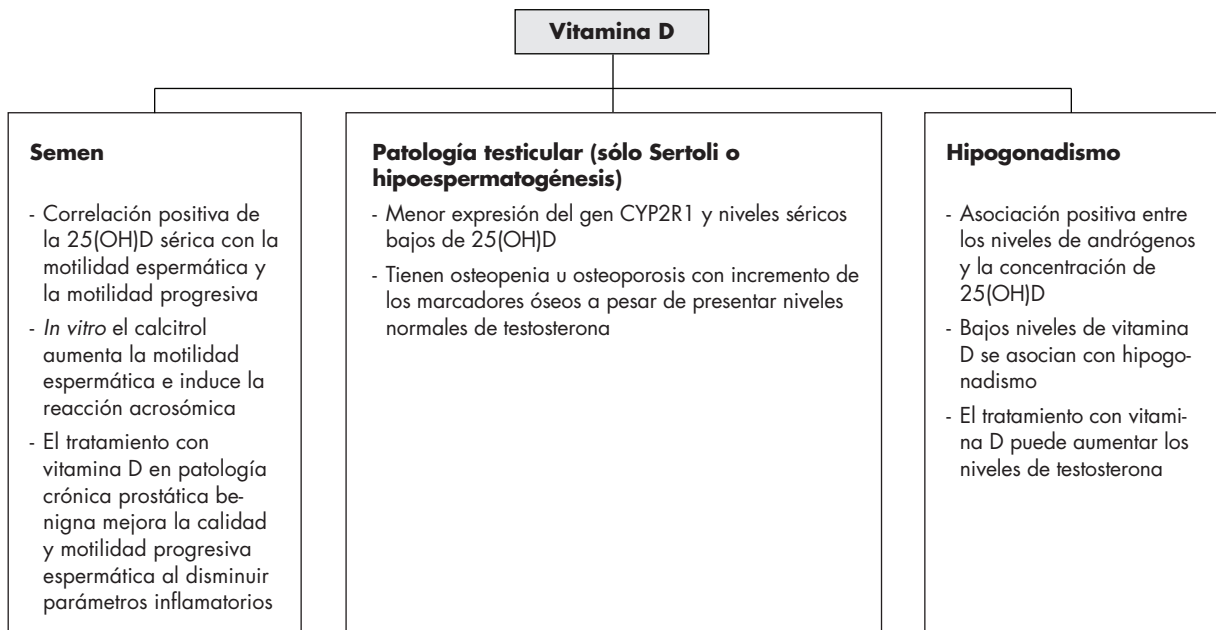


Figura 2: Las asociaciones de la vitamina D con la reproducción masculina (adaptado de²).

2.2.2 Hipogonadismo

Existe una asociación positiva entre los niveles de andrógenos y la concentración de 25(OH)D. Un estudio multicéntrico realizado en 3.369 hombres, entre 40 y 79 años, muestra esta relación y establece una correlación negativa entre 25(OH)D con estradiol y LH sugiriendo que los bajos niveles de vitamina D se asocian con hipogonadismo⁴⁸.

En un ensayo clínico randomizado, controlado por placebo, se evaluó el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la concentración de testosterona. Se les administró 3.332 UI/día de vitamina D a 31 hombres por un año y se los comparó con 23 hombres que recibieron placebo. Ambos grupos presentaron déficit de vitamina D y concentraciones bajas de testosterona según el rango de referencia. Se observó un aumento de los niveles de testosterona total, biodisponible y libre en el grupo que fue suplementado respecto del placebo⁴⁹ (Figura 2).

Suplementación con vitamina D

En la actualidad no existen recomendaciones específicas con respecto a los suplementos de vitamina D para mujeres u hombres en tratamiento por infertilidad⁴.

Teniendo en cuenta los efectos negativos de la deficiencia de vitamina D en diversos aspectos de la salud, y en particular cuando se habla de reproducción, sería importante como objetivo en un futuro cercano establecer recomendaciones firmes que avalen su suplementación.

CONCLUSIONES

Según lo expuesto anteriormente, la vitamina D tendría acción en la esfera reproductiva y su deficiencia podría ser un factor importante a tener en cuenta en sujetos que se encuentran en estudio por infertilidad. En la mujer se la ha asociado con los resultados de la FIV y patologías como el SOP y la endometriosis, mientras que en el hombre se la ha relacionado con hipogonadismo, alteraciones en la espermatogénesis y la calidad del semen. Los resultados de los trabajos en animales y en humanos son prometedores pero deberán confirmarse con estudios prospectivos, randomizados y controlados con placebo para poder determinar el efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en la fertilidad humana, la dosis y tipo de fármaco que se debe administrar y el nivel óptimo de 25(OH)D.

El tratamiento con vitamina D es seguro y de

bajo costo. Las futuras investigaciones podrían conducir a un nuevo enfoque terapéutico de los trastornos reproductivos y además proporcionar nuevos conocimientos que ayudarían a entender mejor la compleja patogénesis de la infertilidad.

REFERENCIAS

- Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2013; 50:140-56.
- Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *European Journal of Endocrinology* 2012; 166(5):765-78.
- Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
- Nandi A, Sinha N, Ong E, Sonmez H, Poretsky L. Is there a role for vitamin D in human reproduction? *Horm Mol Biol Clin Invest* 2016; 25(1): 15-28.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-30.
- Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub3.
- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30.
- Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E, Kristensen DM, Jørgensen N, et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Human Reproduction* 2010; 25(5):1303-11.
- Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systemic review. *Fertil Steril* 2014; 102: 460-8.
- Vigano P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *Journal of Molecular Endocrinology* 2006; 36:415-24.
- Menegaz D, Rosso A, Royer C, Leite LD, Santos AR, Silva FR. Role of 1-alpha, 25(OH)₂ vitamin D₃ on alpha-[1-(14)C] MeAIB accumulation in immature rat testis. *Steroids*. 2009; 74: 264-9.
- Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology* 2000; 141(4): 1317-24.
- Wojtusik J, Johnson PA. Vitamin D regulates antimüllerian hormone expression in granulosa cells of the hen. *Biol Reprod* 2012; 86(3): 91.
- Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, Vanrij AM, Morgan K, McLennan IS. The level of serum anti-müllerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2450-55.
- Echchgadda I, Song CS, Roy AK, Chatterjee B. Dehydroepiandrosterone sulfotransferase is a target for transcriptional induction by the vitamin D receptor. *Mol Pharmacol* 2004; 65: 720-9.
- Barrera D, Avila E, Hernández G, Méndez I, González L, Halhali, A et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reprod Biol Endocrinol* 2008; 6:3.
- Stephanou A, Ross R, Handwerger S. Regulation of human placental lactogen expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 1994; 135:2651-56.
- Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1, 25-(OH)₂D₃ in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Molecular Endocrinology* 2005; 19: 2222-33.
- Selva DM, Hirsch-Reinshagen V, Burgess B, Zhou S, Chan J, McIsaac S, et al. The ATP-binding cassette transporter 1 mediates lipid efflux from Sertoli cells and influences male fertility. *Journal of Lipid Research* 2004; 45:1040-50.
- Inpanbutr N, Reiswig JD, Bacon WL, Slemmons RD, Iacopino AM. Effect of vitamin D on testicular CaBP28K expression and serum testosterone in chickens. *Biol Reprod* 1996; 54: 242-8.
- Aquila S, Guido C, Perrotta I, Tripepi S, Nastro A, Ando S. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1a,25-dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete. *Journal of Anatomy* 2008; 213:555-64.
- Aquila S, Guido C, Middea E, Perrotta I, Bruno R, Pellegrino M, et al. Human male gamete endocrinology: 1a, 25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009;7: 140.
- Hamden K, Carreau S, Jamoussi K, Ayadi F, Garmazi F, Mezgenni N, et al. Inhibitory effects of 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ and Ajuga iva extract on oxidative stress, toxicity and hypo-fertility in diabetic rat testes. *J Physiol Biochem* 2008; 64(3): 231-9.
- Halloran BP, De Luca HF. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *J Nutr* 1980; 110: 1573-8.
- Sun W, Xie H, Ji J, Zhou X, Goltzman D, Miao D. Defective female reproductive function in 1,25(OH)₂D-deficient mice results from indirect effect mediated by extracellular calcium and/or phosphorus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299(6): E928-35.
- Kwiecek GG, Petrie GI, De Luca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ restores fertility of vitamin D-deficient female rats. *Am J Physiol* 1989; 256:E483-7.
- Kwiecek GG, Petrie GI, De Luca HF. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *J Nutr* 1989; 119: 741-4.
- Sood S, Marya RK, Reghunandan R, Singh GP, Jaswal TS, Gopinathan K. Effect of vitamin D deficiency on testicular function in the rat. *Ann Nutr Metab* 1992; 36: 203-8.
- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLOS Med* 2012; 9(12):e1001356.
- Ozkan S, Jindal S, Greenseed K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertile Steril* 2010; 94:1314-9.
- Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pourmaras S, et al. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 28:91.
- Firouzabadi RD, Rahmani E, Rahsepar M, Firouzabadi MM. Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 201-6.

33. Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, et al. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159:132-7.
34. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2009;161: 575-82.
35. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280:559-63.
36. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women. A pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation* 2011; 34 :757-69.
37. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009; 48:142-47.
38. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertility and Sterility* 2009; 92: 1381-83.
39. Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfner MM, Diedrich K, et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 α -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reproductive Sciences* 2007; 14: 486-97.
40. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, et al. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Human Reproduction* 2007; 22: 2273-78.
41. Hartwell D, Rödbro P, Jensen SB, Thomsen K, Christiansen C. Vitamin D metabolites-relation to age, menopause and endometriosis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1990; 50 (2): 115-21.
42. Vilarino FL, Bianco B, Lerner TG, Teles JS, Mafra FA, Christofolini DM, et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis. *Human Immunology* 2011; 72: 359-63.
43. Ferrero S, Gillott DJ, Anserini P, Remorgida V, Price KM, Ragni N, et al. Vitamin D binding protein in endometriosis. *Journal of the Society of Gynecological Investigation* 2005; 12(4):272-7.
44. Mariani M, Vigano P, Gentilini D, Camisa B, Caporizzo E, Di Lucia P, et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod* 2012; 27: 2010-9.
45. Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE, Nielsen JE, Joensen UN, Olesen IA, et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2011; 26: 1307-17.
46. Tiwari A. Elocalcitol, a vitamin D3 analog for the potential treatment of benign prostatic hyperplasia, overactive bladder and male infertility. *Idrugs* 2009; 12: 381-93.
47. Foresta C, Strapazzon G, De Toni L, Perilli L, Di Mambro A, Muciaccia B, et al. Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4): E646-5.
48. Lee DM, Tajar A, Pye SR, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, et al. EMAS study group. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166 (1): 77-85.
49. Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 2011; 43 (3): 223-5.

REVISIÓN

Síndrome metabólico y cáncer en ginecología

Metabolic syndrome and gynecologic cancers

Florencia Leonor Biro¹, Domingo Mugnolo²

¹ Médica Tocoginecóloga, Servicio de Tocoginecología del Policlínico Bancario, CABA, Argentina

² Médico Tocoginecólogo, Ex Jefe de Obstetricia del Policlínico Bancario, Médico del Centro de Reproducción Humana Hospital Carlos Durand, Docente de Obstetricia y Ginecología (UBA), Médico del Sanatorio Mitre, Miembro de la Comisión Directiva de SAEGR

Contacto de la autora: Florencia Leonor Biro

E-mail: florenciabirot@hotmail.com

Correspondencia: Donato Álvarez 1220 7° piso Depto. 34 (C1416BTO), CABA, Argentina

Recibido: 07/07/16. Aceptado: 24/08/16

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

Resumen

El síndrome metabólico está aumentando su prevalencia a nivel mundial siendo del 24% en la población general. Sus componentes modifican el metabolismo basal y generan un estado tóxico permanente relacionado con la promoción de la diferenciación de células tumorales, además de estimular la proliferación celular. Alteraciones en las vías de señal-

Abstract

Metabolic syndrome is increasing worldwide, the prevalence being 24% in the general population. Its components change the basal metabolism generating a permanent toxic situation related to the promotion of differentiation tumor cells and stimulates cell proliferation. MAPK, mTOR and IPK3 signaling pathways are

zación MAPK, mTOR y la IPK3 son las más importantes y aumentan el riesgo de cáncer de mama, endometrio, ovario y cuello. También interfieren en la supervivencia libre de enfermedad y recurrencias. Estudios acerca de terapias blanco demuestran que la metformina redujo la proliferación celular mejorando la supervivencia, las recidivas y las respuestas patológicas. Diagnosticar el síndrome metabólico y bloquear puntos estratégicos de las vías de señalización es posible para la quimio prevención y la adyuvancia.

Palabras clave: síndrome metabólico, cáncer, insulinoresistencia, mTOR, metformina, quimio prevención.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII N° 2 Diciembre de 2016: 64-71

the most important and its dysregulation increase the risk of breast, endometrial, ovarian and cervical cancer. It also interferes with disease-free survival and risk of recurrence. Studies on molecular targeted therapies demonstrate that metformin reduced cell proliferation improving survival, recurrence and pathological responses. Metabolic syndrome diagnosis and block strategic points of the signaling pathways is possible for chemoprevention and adjuvant therapy.

Key words: metabolic syndrome, cancer, insulin resistance, mTOR, metformin, chemoprevention.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII N° 2 Diciembre de 2016: 64-71

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico ha aumentado su prevalencia notoriamente promediando un 24% de la población general e incrementándose a un 40-50% en la postmenopausia. En personas de alto riesgo aumenta drásticamente y alcanza a un 80% en diabéticos¹⁻².

Anteriormente se consideraba al síndrome metabólico como un conjunto de alteraciones metabólicas, clínicas y de laboratorio que determinaban un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2³. Hoy se sabe que varios de los componentes del síndrome metabólico son los principales factores de riesgo de cáncer en ginecología y se ha avanzado en su estudio mostrando resultados de interacción, regulación y modulación del ciclo celular, junto a la iniciación y promoción de células tumorales. Por otro lado, los estudios moleculares avanzan a pasos desmedidos y se han desarrollado terapias blanco o *target* moleculares prometedoras y se ha propuesto a la metformina, entre otras drogas, como moduladora del ciclo celular frenando este estado tóxico per-

manente. Por lo antedicho, el ginecólogo no puede dejar de diagnosticar al síndrome metabólico en su consultorio como médico de cabecera de la mujer.

Síndrome metabólico: definición y epidemiología

El síndrome metabólico es una entidad clínica que posee una amplia variación de expresión individual determinada por los factores ambientales. Para diagnosticarlo hay varios criterios como los del The Adult Treatment Panel II of The National Cholesterol Education Program (ATPIII), International Diabetes Federation (IDF), American Heart Association and National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) y los de la Organización Mundial de la Salud⁴. Los más usados son los del ATP III e IDF (Tabla 1).

En todos coexisten hipertensión, obesidad, trastornos de la glucemia o hiperinsulinemia y dislipemias. Veremos cómo estas entidades interactúan en la proliferación celular.

	NCEP- ATP III 2001	IDF 2005
Circunferencia cintura (cm)	>88 en Mujeres	>80 en mujeres
Glucemia ayunas (mg/dl)	>110 ó en tratamiento	>100 ó diabetes 2
Presión arterial (md/dl)	=130 PAS 0=85 PAD o en tratamiento	=130 PAS 0=85 PAD o en tratamiento
Colesterol HDL (mg/dl)	<50 Mujeres	<50 mujeres
Triglicéridos (mg/dl)	>150 ó en tratamiento	>150 ó en tratamiento
Diagnóstico de síndrome metabólico (SM)	Tres o más criterios	CA + dos criterios

Tabla 1: Componentes de síndrome metabólico (SM) en mujeres.

Regulación de la proliferación celular

Para comprender la interacción del síndrome metabólico con el cáncer debemos repasar las cascadas intracelulares que determinan la proliferación celular. Las principales vías de estimulación de proliferación celular son (Figura 1):

1. Factores de crecimiento endotelial VEGF. Activados por hipoxia que estimula su sobreexpresión y angiogénesis⁵.

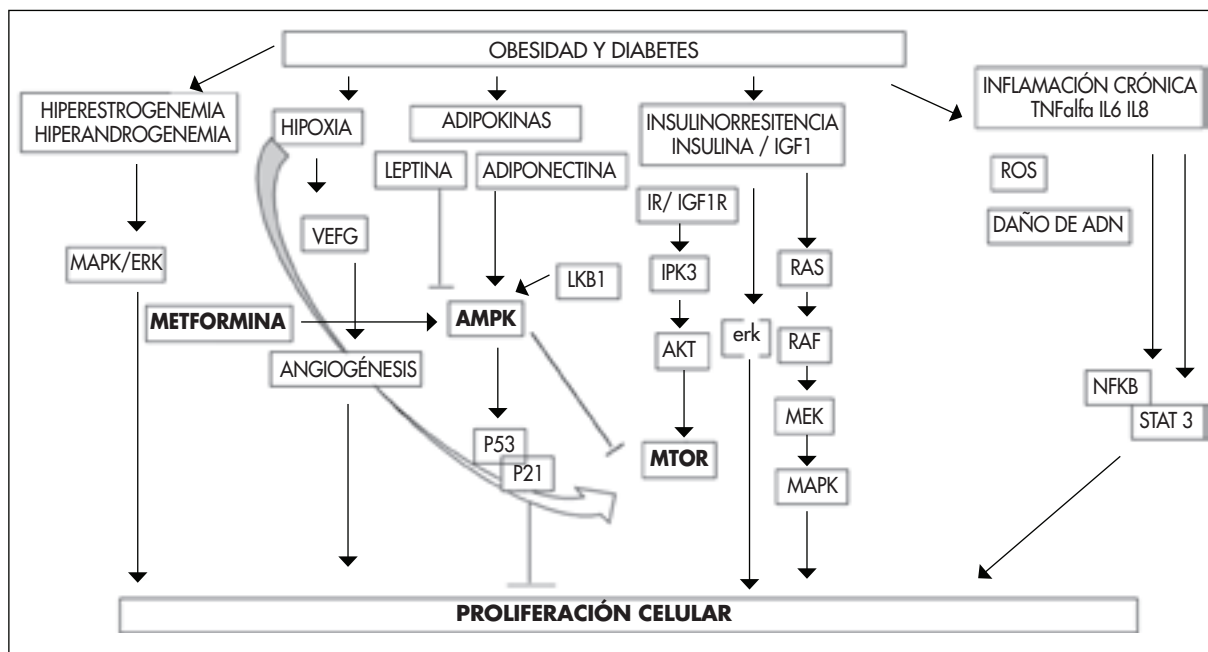
2. Las proteínas MAPK o MAPK/ERK y PI3K-mTOR. Activados por insulina/IGF1-2. La activación de los receptores de insulina aumenta la proliferación celular vía proteína quinasa activada por el blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR), fosfatidil inositol 3 quinasa 3 (IPK3) y por la adenosina monofosfato (AMP)⁶. Tengamos en cuenta que gran parte de la población con SM posee insulinoresistencia sin obesidad y no estaría exenta de ser grupo de riesgo.

La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y la quinasa hepática B1 (*liver kinase B1*, LKB1) son las llaves maestras de la replicación celular. Son

codificadas por genes supresores de tumores. La AMPK es el eslabón metabólico central encontrado del control lipídico y glucémico. LKB1 se ha encontrado mutada en el 20% de los cánceres de cuello. Juntas controlan la polaridad celular implicada también en la carcinogénesis. LKB1 junto a AMPK inhiben al mTOR⁵. Aquí actúa fuertemente la metformina al estimular esta vía.

3. Adipokinas. Las células grasas producen hormonas: la leptina, aumentada en la obesidad que estimula la proliferación celular inhibiendo la AMPK, mientras que la adiponectina es antagónica. Interaccionan inhibiendo la p53 y p21 (proapoptóticas) y a su vez potencian las vías mTOR.

4. Inflamación. La inflamación crónica por medio del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e IL6 activan el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) estimulando directamente la proliferación celular. La gente obesa tiene con frecuencia inflamación crónica en un grado bajo o "sub-agudo" lo cual se asocia a un mayor riesgo de cáncer⁷.



Fuente: elaboración propia.

Figura 1: Se muestran las señales intracelulares del síndrome metabólico (SM) y el punto de acción de la metformina. Estimula: flecha punta; inhibe: flecha truncada.

Patogenia

Reconocer el síndrome metabólico es el inicio. Conocer la interacción de sus factores de riesgo con las cascadas de señales metabólicas y de proliferación celular es fundamental para comprender cómo regular sus efectos.

Obesidad

La obesidad se define como el índice de masa corporal mayor a 30 kg/m² según la OMS o índice cintura/cadera de 0,9 en hombres y de 0,85 en mujeres¹. El aumento de masa grasa con distribución androide (visceral) posee mayor función endocrina y genera mayor insulinoresistencia.

El tejido adiposo es un tejido endocrino muy activo; libera ácidos grasos, adipocinas, resistina, TNF- α , inhibidor del activador del plasminógeno-1 PAI1 e IL 6 generando un estado tóxico permanente. Estos mediadores desencadenan la insulinoresistencia.

La obesidad genera hiperestrogenemia de conversión periférica vía aromatasa citocromo P450. Esta actividad se encuentra incrementada por la edad y el índice de masa corporal siendo en obesas un 40% más elevado⁸. Los estrógenos estimulan la vía MAPK/ERK y promueven la proliferación celular⁹. Esta elevación de los niveles circulantes de estrógenos constituye muy probablemente la causa biológica de la asociación entre la obesidad y el cáncer de mama y endometrio¹⁰⁻¹¹.

Insulinoresistencia

La insulina estimula la liberación del factor liberador de insulina 1 y disminuye la proteína ligadora activando la vía MAPK/ERK o MAPK-IPK3-mTOR, las cuales determinan la síntesis de proteínas, crecimiento celular, proliferación celular y la disminución de la apoptosis¹². Hay que tener en cuenta que glucemias normales pueden estar mantenidas por un estado hiperinsulinémico permanente.

Inflamación crónica

El síndrome metabólico es un estado pro-inflamatorio. La relación adiponectina/leptina se encuentra disminuida. Y es clara la relación directa entre la insulinoresistencia, la obesidad y la concentración sanguínea de citoquinas inflamatorias⁷.

Respecto de los cambios epigenéticos que favorecen la iniciación del tumor, las células inflamatorias liberan las especies reactivas de oxígeno (ROS) y productos intermedios reactivos de nitrógeno (RNI) que causan mutaciones en células vecinas y las transforman en las células pre-malignas.

Con respecto a la promoción tumoral, las citoquinas producidas por las células inmunes infiltrantes de tumores activan principales factores de transcripción, como NF-kappa B o STAT3, en las células pre-malignas aumentando la proliferación, el crecimiento, la angiogénesis y la invasión. Inducen la producción de quimioquinas que atraen a las células inmunes/inflamatorias adicionales para sostener la inflamación asociada a tumores¹³⁻¹⁴. *In vivo* la expresividad de la IL6 y la IL8 es 20 veces mayor en obesos⁷. Por este motivo se plantea la resección de las metástasis a distancia en los estadios avanzados por su interacción con el cáncer principal¹⁵.

Interacción del síndrome metabólico y diversos cánceres ginecológicos

Relación del síndrome metabólico y el cáncer de mama

Los factores genéticos, incluyendo genes asociados con mayor susceptibilidad al cáncer de mama, pueden explicar menos del 10% de los cánceres por lo cual los factores ambientales son determinantes¹⁶. Sabemos que la obesidad genera hiperestrogenemia, factor de riesgo cardinal para cáncer de mama. También se relaciona a la obesidad abdominal con estados de insulinoresistencia¹⁷. En estas pacientes el riesgo de recidivas se triplica y asociado a niveles altos de testosterona se sextuplica, siendo el SM determinante en el pronóstico de cáncer de mama¹⁸. La insulinoresistencia también aumenta la incidencia de cáncer en pacientes premenopáusicas no diabéticas¹⁹. Además los niveles locales de estrógenos en los tumores mamarios serían 10 veces mayores que los niveles sanguíneos en las mujeres postmenopáusicas, presumiblemente por interacciones entre el tejido graso y el tumor que estimulan la aromatasa. Factores secretados por el adipocito como el TNF- α y la IL-6 estimulan la síntesis de aromatasa²⁰. Existe evidencia de transformación intratumoral de estrona a estradiol de modo autocrino¹¹.

El IGF-1 y el IGF-2 influyen la proliferación y diferenciación de varios tipos celulares. Aproximadamente la mitad de los tumores primarios mamarios sobre-expresa el receptor IGF-1 (IGF-1R). La inactivación de IGF-1R conduce a reducción tanto del crecimiento tumoral mamario como de sus metástasis²⁰. La hiperinsulinemia se relacionó con menor sobrevida y mayor recurrencia a distancia en estadios iniciales²¹.

Por otra parte, niveles elevados de IL-6 se han asociado con mal pronóstico y corta sobrevida en pacientes obesas o con sobrepeso e insulinoresistencia²². Dentro de las dislipemias, niveles bajos de HDL aumentarían el riesgo de cáncer de mama en postmenopáusicas²³.

Relación entre síndrome metabólico y cáncer de endometrio

Se sabe que las pacientes con diabetes o insulinoresistencia generan una mayor concentración plasmática de IGF1. La obesidad aumenta el riesgo de cáncer de endometrio. Un índice de masa corporal de 25 a 30 arroja un riesgo relativo de cáncer de endometrio de 1.3, mientras que un índice de masa corporal > a 30 arroja un riesgo relativo de 2.5 (IC del 95%, 02,11 a 03,06). Respecto de la distribución de la

grasa corporal, una cintura de 92 cm a 104 cm tiene un riesgo relativo de cáncer de endometrio de 1.4 y una cintura de >104 cm un riesgo relativo 3.9²⁴⁻²⁵.

La relación entre obesidad visceral evaluada por ecografía y la IL 8 (citoquina inflamatoria) fue directamente proporcional al cáncer de endometrio ($p < 0,0001$) por lo cual la obesidad evaluada en conjunto con los niveles de IL-8 puede ser un factor predictivo para el cáncer de endometrio. Se detectó también que la IL 6 estimula la producción de aromatasa en las células endometriales²⁶.

La hiperestrogenemia deriva de la conversión periférica por obesidad, triplica el riesgo relativo y es de 2.4 para el estradiol y 3.9 para la estrona que es la que predomina en las pacientes postmenopáusicas²⁷.

La diabetes junto con la obesidad aumentaron ocho veces el riesgo de cáncer de endometrio (OR=8.0, 95% CI=2.8, 22.7) concluyendo que actúan de modo sinérgico²⁸.

Respecto de la hiperinsulinemia se ha visto que las células endometriales tumorales poseen mayor expresión de receptores de insulina interfiriendo en los procesos de proliferación y apoptosis²⁹.

Es en el endometrio donde se ha estudiado mejor la interacción de la metformina y la proliferación celular. En pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio, a las cuales se le administró metformina durante 36 días, se les realizó un estudio de inmunohistoquímica a la pieza quirúrgica y se comprobó que la expresión de proteínas ki 67 y ps6 (ambos marcadores de proliferación celular) estaba disminuida en el grupo metformina en un 30%. De este modo se concluye que la metformina tiene efectos antiproliferativos en el endometrio con degeneración carcinomatosa en humanos³⁰. También se observó este efecto en variantes agresivas como el carcinoma seroso de endometrio donde disminuyó la proliferación y la expresión de p53³¹.

En este sentido la metformina reduciría tanto la incidencia, progresión y recidiva de celular tumorales endometriales interfiriendo en diversos puntos de las cascadas intracelulares en pacientes diabéticas como no diabéticas.

Síndrome metabólico y cáncer de cuello

En el cáncer de cuello los resultados son más controvertidos y los datos escasos. La evidencia muestra que en la replicación celular del cáncer de cuello interviene la vía AMPK/mTOR³². La proteína FOXM1 codificada por un protooncogén está altamente sobre-expresada en el cáncer de cuello.

Un estudio reciente muestra que la activación de AMPK inhibe la proliferación de las células de cáncer de cuello por medio del bloqueo de la señalización AKT/FOXO3a/FOXM1³³. Otros estudios evaluaron el pronóstico de pacientes que habían sido histerectomizadas por cáncer de cuello en estadios tempranos con y sin diabetes mellitus y a su vez con y sin metformina. Si bien las pacientes con diabetes mellitus tuvieron menor tiempo libre de recurrencias, no se observó diferencia en los grupos que usaban versus los que no usaban metformina³⁴.

Actualmente se han encontrado en forma recurrente las mutaciones en el gen que codifica de la proteína LKB1 en el 20% de los cánceres de cuello. Sería ésta la primera alteración recurrente encontrada y su mutación promovería la progresión de cáncer de cuello lo cual permite también predecir la recurrencia³⁵.

Síndrome metabólico y cáncer de ovario

La detección del cáncer de ovario es en la mayoría de los casos en estadios avanzados y no contamos con técnicas de *screening* efectivas. La vía de la AMPK está también relacionada con la replicación de células tumorales ováricas. El uso de metformina en líneas celulares *in vitro* inhibió la proliferación celular³⁶. *In vivo* la metformina suprimió en mayor medida la angiogénesis y el crecimiento de tumores primarios y metástasis en combinación con cisplatino en comparación con la rama que recibió cisplatino³⁷⁻³⁸, estableciéndose evidencia racional para el uso de metformina en pacientes oncológicos. También se describió una reducción del 43% del riesgo de contraer cáncer de ovario en pacientes diabéticas³⁹.

El rol de la metformina. La puerta de las terapias blanco en gineco-oncología

En un principio las biguanidas se han desarrollado para el tratamiento de las dislipemias e hiperglucemias. En la actualidad se les ha asociado un efecto de regulador del ciclo celular.

Como vimos existe una conexión crítica entre la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la adiposidad (particularmente la central), lo que crea un estado de inflamación crónica. La insulina (conocida por sus efectos mitogénicos) está implicada en el complejo mecanismo que envuelve la carcinogénesis. La insulina y el IGF-1 tienen afinidad por los receptores de la insulina y el receptor del IGF-1 (IGF-1R) por su similar morfología. IGF-1R tiene un gran poder mitogénico y antiapoptótico. El efecto final es la proliferación celular descontrolada.

En las células, la metformina activa la AMPK que regula la transcripción de genes implicados en la gluconeogénesis en el hígado y la codificación de los transportadores de la glucosa 4. En consecuencia, la metformina mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la glucosa en sangre en ayunas y la insulinemia en las pacientes con diabetes mellitus⁴⁰.

Respecto de los mecanismos de acción de la metformina en la prevención del cáncer son similares a los perseguidos en la terapia habitual oncológica (mTOR y HER-2). El mTOR es una llave integradora del IGF1 y un mediador fundamental en la estimulación de la vía PI3K/PKB/Akt que es una de las redes moleculares más frecuentemente desreguladas en el cáncer humano. La activación de AMPK mediada por metformina conduce a una inhibición de la estimulación del mTOR.

En un estudio de 62.809 personas con diagnóstico de diabetes mellitus después de los 40 años se observó que la metformina en monoterapia se asoció con una reducción del riesgo del 45% (riesgo relativo=0,54; IC del 95%=0,43-0,66) para cáncer de páncreas, colon, mama y próstata en comparación con el tratamiento con derivados de sulfonilureas⁴¹.

Un estudio de 4.085 personas con diabetes tratadas con metformina vs las que no recibían metformina tuvieron una reducción del riesgo de cáncer en un 46%⁴².

Además la metformina redujo los niveles circulantes de insulina en un 22% y mejoró la sensibilidad a la insulina en un 25% en mujeres no diabéticas⁴³.

Estudios recientes sugieren fuertemente que la metformina forma parte significativamente de los efectos antitumorales en el cáncer de mama interactuando con la vía PI3K/Akt y Ras-MAPK decreciendo la proliferación celular⁴⁴. Un estudio analizó 2.529 pacientes con cáncer de mama en estadio temprano que recibieron quimioterapia. Las pacientes se dividieron en tres ramas: diabéticas usando metformina, diabéticas sin uso de metformina y no diabéticas. Se evaluó la respuesta patológica completa en los tres grupos obteniéndose resultados del 24%, 8% y 16% respectivamente. Se concluye que la respuesta patológica completa fue mayor en el grupo de la paciente con cáncer de mama que recibió quimioterapia concomitantemente con el uso de metformina⁴⁵.

Algunos informes recientes plantean la posibilidad de que la metformina pueda mediar otros efectos contra el cáncer de forma independiente de la AMPK, LKB1 y TSC2, sino por medio de las proteínas REDD al bloquear mediante otros dominios al

mTOR. Estos resultados se observan en población diabética como no diabética⁴⁶.

CONCLUSIONES

El síndrome metabólico se relaciona con las llaves principales de la proliferación celular y la carcinogénesis en pacientes diabéticos y no diabéticos.

Es importante diagnosticar el síndrome metabólico en la población ginecológica. Estas pacientes aumentan su riesgo relativo de base para cualquier tipo de cáncer. Conocer la biología molecular de su mecanismo de acción permite comprender las nuevas estrategias terapéuticas. La metformina está mostrando resultados claros en la regulación del ciclo celular al interferir por activación de la AMPK y otras con la vía más importante de proliferación del cáncer en ginecología que es la del mTOR, siendo el paso inicial al desarrollo de diversos fármacos que podrían aplicarse como prevención primaria, estrategias reductoras de riesgo y como terapias asociadas a las quimioterapias convencionales de las cuales ya hay resultados contundentes.

Sin lugar a dudas el síndrome metabólico ha dejado de ser un simple factor de riesgo cardiovascular para convertirse es un factor de riesgo oncológico. Aún queda un largo camino por recorrer pero se ha abierto una puerta al futuro del control de las vías de proliferación celular.

REFERENCIAS

1. Nolting M, Pérez Lana MB, Di Marco I. Síndrome metabólico en Ginecología. Programa de actualización en Ginecología y Obstetricia. Ciclo 14 Buenos Aires (14-45).
2. De Figueredo JA, Durans E, Barbosa J, De Flores F, Cardoso G, Da Silva V, Vilela R. Síndrome metabólico y menopausia: estudio transversal en ambulatorio de Ginecología. *Arq Bras Cardio* 2010; 95(3): 339-345.
3. Testa R. Ginecología: fundamentos para la práctica clínica Buenos Aires. Ed Panamericana 2011; 288-293.
4. Carrasco Naranjo F. Síndrome metabólico: ¿más definiciones para una nueva enfermedad? *Nutr Hosp* 2006; 21(2):222-3.
5. Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumor suppression. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(8):563-575.
6. Michelle C, Mendoza E, Emrah Er, John Blenis. The Ras-ERK and PI3K-mTOR Pathways: cross-talk and compensation. *Trends Biochem Sci* 2011 Jun; 36(6): 320-328.
7. Spoto B, Di Betta E, Mattace-Raso F, Sijbrands E, Vilarde A, Parlongo RM, et al. Pro and anti-inflammatory cytokine gene expression in subcutaneous and visceral fat in severe obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014 Oct; 24(10):1137-43.
8. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989; 129 (6): 1120-1131.
9. MacKintosh ML, Crosbie EJ. Obesity-driven endometrial cancer: is weight loss the answer? *BJOG* 2013; 120:791-794.

10. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Stone K, Browner W, Cummings SR. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(4 Pt 1):270-7.
11. Toniolo P, Levitz MA, Zeleniuch-Jacquotte A. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(3):190-7.
12. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(2):279-92.
13. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer. *Cell* 2010; 140(6): 883-899.
14. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1796-1898.
15. Harris JR. *Enfermedades de la mama*. 4^a Ed. Barcelona 2011; 755:756.
16. Mc Pherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321:624-8.
17. Stoll BA. Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(6):747-53.
18. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer* 2006; 119:236-817.
19. Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, McKeown-Eyssen G, Page D, Goodwin PJ. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47(2):111-20.
20. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(2):279-92.
21. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002; 20(1):42-51.
22. Gonullu G, Ersoy C, Ersoy A, Evrensel T, Basturk B, Kurt E, et al. Relation between insulin resistance and serum concentrations of IL-6 and TNF-alpha in overweight or obese women with early stage breast cancer. *Cytokine* 2005; 31(4):264-9.
23. Furberg AS, Jasienska G, Bjurstaam N, Torjesen PA, Emaus A, Lipson SF, Ellison PT, Thune I. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA-Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1):33-40.
24. Swanson CA, Potischman N, Wilbanks GD, Twiggs LB, Mortel R, Berman ML. Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993 Jul-Aug; 2 (4):321-7.
25. Zhang Y, Liu H, Yang S, Zhang J, Qian L, Chen X. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2014 Mar 24; 29(1):e21-9.
26. Che Q, Liu POR, Liao Y, Zhang HJ, Yang TT, Él YY, et al. Activation of a positive feedback loop involving IL-6 and aromatase promotes intratumoral 17β-estradiol biosynthesis in endometrial carcinoma microenvironment. *Int J Cancer* 2014; 135 (2):282-94.
27. Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, Koenig KL, Shore RE. Estrógenos endógenos postmenopáusicas y el riesgo de cáncer de endometrio: resultados de un estudio prospectivo. *Br J Cáncer* 2001 06 de abril; 84 (7):975-81.
28. Salazar-Martínez E, Lazcano-Ponce EC, Lira-Lira GG, Escudero-De los Rios P, Salmerón-Castro J. Case-control study of diabetes, obesity, physical activity and risk of endometrial cancer among Mexican women. *Cancer Causes Control* 2000 Sep; 11(8):707-11.
29. Wang CF, Zhang G, Zhao LJ, Li XP, Qi WJ, Wang JL, Wei LH. Effects of insulin, insulin-like growth factor I and II on proliferation and intracellular signaling in endometrial carcinoma cells with different expression levels of insulin receptor isoform A. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126(8):1560-6.
30. Laskov I. Anti-diabetic doses of metformin decrease proliferation markers in tumors of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Sep; 134(3):607-1.
31. Sarfstein R, Friedman Y, Attias-Geva Z, Fishman A, Bruchim I, Werner H. Metformin downregulates the insulin/IGF-I signaling pathway and inhibits different uterine serous carcinoma (USC) cells proliferation and migration in p53-dependent or -independent manners. *PLoS One* 2013 Abr 19; 8 (4): e61537.
32. Kwan HT, Chan DW, Cai PC, Mak CS, Yung MM, Leung TH, et al. AMPK activators suppress cervical cancer cell growth through inhibition of DVL3 mediated Wnt/beta-catenin signaling activity. *PLoS One* 2013; 8(1):e53597.
33. Yung MM, et al. Activation of AMPK inhibits cervical cancer cell growth through AKT/FOXO3a/FOXO1 signaling cascade. *Cancer* 2013; 13:327.
34. Jiamset I, Hanprasertpong J. Impact of diabetes mellitus on oncological outcomes after radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2016 May; 27(3):e28
35. Wingo SN, Gallardo TD, Akbay EA, Liang MC, Contreras CM, Boren T, et al Somatic LKB1 mutations promote cervical cancer progression. *PLoS One* 2009; 4(4):e5137.
36. Rattan R, Giri A, Hartmann LC, Shridhar V. Metformin attenuates ovarian cancer cell growth in an AMP-kinase dispensable manner a Department of Experimental Pathology, Mayo Clinic College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester. *J Cell Mol Med* 2011; 15 (166-178).
37. Rattan R, Graham RP, Maguire JL, Giri S, Shridhar V. Metformin suppresses ovarian cancer growth and metastasis with enhancement of cisplatin cytotoxicity in vivo. *Neoplasia* 2011 May; 13(5): 483-491.
38. Shank JJ, Yang K, Ghannam J, Cabrera L, Johnston CJ, Reynolds K, Buckanovich RJ. Metformin targets ovarian cancer stem cells in vitro and in vivo. *Gynecol Oncol* 2012 November; 127(2): 390-397.
39. Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Termrungruanglert W, Pratoomsot C, Saokeaw S, Sruamsiri. The effects of metformin on ovarian cancer: a systematic review. *R Int J Gynecol Cancer* 2013 ;23(9):1544-51.
40. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108:1167-74.
41. Currie C, Poole C, Jenkins-Jones S, Gale E, Johnson J, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:299-304.
42. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1620-5.
43. Goodwin PJ, Pritchard KI, Ennis M, Clemons M, Graham M, Fantus IG. Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8:501-5.
44. Camacho L, Dasgupta A. Metformin in breast cancer: an evolving mystery. *Breast Cancer Res* 2015; 17(1): 88.

45. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:3297-302.

46. Kasznicki J, Sliwinska A, Drzewoski J. Metformin in cancer prevention and therapy. *Ann Transl Med* 2014 Jun; 2(6): 57.

ANÁLISIS CRÍTICO

Análisis de los efectos de estrógenos conjugados/bazedoxifeno en parámetros lipídicos en mujeres postmenopáusicas del ensayo clínico SMART (Estrógenos Selectivos, Menopausia y Respuesta a la Terapia)

A pooled analysis of the effects of conjugated estrogens/bazedoxifene on lipid parameters in postmenopausal women from the Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART) trials

John C Stevenson, Arkadi Chines, Kaijie Pan, Kelly A Ryan, Sebastian Mirkin

Contexto: los cambios en el perfil lipídico durante la menopausia pueden aumentar el riesgo cardiovascular. Los efectos de los estrógenos conjugados (CE)/bazedoxifeno (BZA), una terapia aprobada para la menopausia, no tienen un efecto plenamente identificado sobre los lípidos.

Objetivo: determinar los efectos de la CE/BZA sobre los lípidos en el trial SMART (Selective Estrogens, Menopause and Response to Therapy) durante un año o más.

Diseño: se realizó un análisis combinado de tres estudios aleatorios, doble ciego, placebo-control en fase 3 (SMART-1, -4, -5).

Marco: el estudio se llevó a cabo en América del Norte, Europa, Asia y el Pacífico, y América Latina.

Participantes: mujeres postmenopáusicas no hysterectomizadas de entre 40 y 75 años, que no tomaran hipolipemiantes (N 2796).

Intervenciones: los tratamientos fueron CE 0,45 mg/BZA 20 mg, CE 0,625 mg/BZA 20 mg y placebo.

Principales medidas de resultado: se midieron los cambios porcentuales medios desde el basal a los 12 y 24 meses, en el colesterol total (CT), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), lipoproteínas de alta densidad de colesterol (HDL-C), triglicéridos y la relación LDL-C/HDL-C.

Resultados: a los 12 meses el colesterol total (TC) con 0,45 mg CE/20 mg BZA y CE 0,625 mg/20 mg BZA produjo una mejora significativa ($P < .001$) vs al placebo. Colesterol total (4,20% y 4,37% frente

a 0,88%), LDL-C (9,33% y 10,78% vs 1,08%), HDL-C (4,59% y 6,21% vs 1,30%) y la relación de LDL-C/HDL-C (11,59% y 14,00% vs 0,84%). Los triglicéridos aumentaron significativamente ($P < .001$) en comparación con el basal, con ambas dosis vs placebo (15,13% y 15,74% vs 4,43%). Tendencias similares se observaron a los 24 meses cuando se agruparon SMART-1 y SMART-4 (en todos $p < .001$) (TC: 3,25% y 3,13% vs 0,95%; LDL-C: 7,47% y 8,08% frente a 2,95%; HDL-C: 5,91% y 7,19% vs 1,72%; triglicéridos: 18,87% y 18,82% frente a 6,49%, y la relación C-HDL/LDL-C: (ratio: 10,05% y 12,82% vs 2,56%).

Conclusiones: CE/BZA se asoció con cambios mayormente favorables en los parámetros lipídicos hasta los dos años en mujeres postmenopáusicas no hysterectomizadas.

Comentario 1

Dra. Susana Pilnik

El objetivo de este estudio fue determinar los efectos de los estrógenos conjugados equino asociados al bazedoxifeno (CE/BZA) en dos dosis diferentes, sobre el perfil lipídico en la menopausia.

Esta formulación ha demostrado buenos resultados en el tratamiento de los síntomas, tanto vasomotores como vaginales, además de proveer prevención en la pérdida de masa. Ha sido aprobada tanto en Europa como en Estados Unidos para esta finalidad.

Aquí se analizaron los parámetros lipídicos en

2.796 mujeres sobre datos recolectados en tres estudios previos (SMART-1, -4, -5). El diseño de estos estudios tenía como objetivo evaluar el riesgo de hiperplasia endometrial o el impacto óseo o el incremento en la densidad mamaria al utilizar la combinación de CE/BZA. Lamentablemente, a pesar de ser un número importante de mujeres, no fue recabada información relevante para el impacto en el perfil lipídico, como lo es, el sedentarismo, la dieta, el ejercicio o el consumo de alcohol. Estos datos podrían haber sido útiles al momento de evaluar los resultados. Tal es así que los mismos autores asumen esta falencia en la discusión.

Los resultados de ambas dosis evaluadas mostraron una disminución significativa tanto de los niveles del colesterol total como del colesterol LDL, con incremento significativo también del HDL colesterol. Sin embargo este beneficio se ve contrarrestado por el aumento significativo de los triglicéridos que se incrementaron un 15% al primer año y un 19% al segundo año.

A la luz de los resultados, el análisis de estos tres grandes estudios no aporta elementos suficientes y contundentes que permitan traducir un impacto beneficioso en la prevención del riesgo cardiovascular.

Comentario 2

Dra. Rosana Molina

La menopausia genera síntomas vasomotores, atrofia vulvovaginal, pérdida de masa ósea y modificaciones en el perfil lipídico que puede conducir al aumento del riesgo cardiovascular en esta etapa de la vida de la mujer. En la terapia que combina estrógenos conjugados (EC) y bazedoxifeno (BZA), aprobada para el tratamiento de los síntomas de la menopausia (en octubre 2013 en Estados Unidos y en diciembre de 2014 en Europa), aún no se ha caracterizado el efecto de ésta sobre los parámetros lipídicos y el riesgo cardiovascular.

Un estudio comparativo, aleatorio, doble ciego (ensayo SMART) que se llevó a cabo en América del Norte, Europa, Asia y América Latina, que separó en tres grupos un total de 2.796 pacientes postmenopáusicas con útero, con una edad comprendida entre 40-75 años, a las que se las dividió al azar en: un grupo que recibió tratamiento hormonal con EC 0,45 mg/BZA 20 mg (n=968 pacientes), otro grupo que realizó EC 0,625 mg/BZA 20 mg (n=997 pacientes) y un tercer grupo control o placebo (PBO) que no recibió medicación (n=831 pacientes) durante dos años. A todas estas

pacientes se les extrajo muestras de sangre para determinar valores lipídicos en suero con 12 hs de ayuno previas a los 12 y 24 meses. Fueron excluidas del diseño aquellas mujeres que podrían estar recibiendo terapias hipolipemiantes y se ha tenido en cuenta, para la conformación de los grupos, la similitud en la población en lo que respecta a características demográficas y parámetros basales de lípidos (valores iniciales).

En el ensayo SMART se evalúa la seguridad y eficacia de la asociación de los estrógenos conjugados con un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERM) como el bazedoxifeno, en mujeres postmenopáusicas sintomáticas, y se intenta analizar el efecto que tiene la terapia sobre los lípidos y, por ende, sobre el riesgo cardiovascular. Se midieron a los 12 y a los 24 meses del inicio del tratamiento, en los tres grupos, el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), la relación LDL/HDL y los triglicéridos (TG). Los resultados se asociaron a cambios favorables estadísticamente significativos ($p < 0,001$) en la mayoría de los parámetros lipídicos en dos años en mujeres postmenopáusicas que recibieron EC/BZA en las dos dosis distintas de los grupos expuestos a la terapia hormonal en comparación con el grupo placebo (PBO). La reducción del colesterol total fue de 4,20% para el grupo EC 0,45 mg/BZA 20 mg, 4,37% para el grupo EC 0,625 mg/BZA 20 mg y sólo de 0,88% para PBO. La disminución del LDL colesterol fue de 9,33% para el grupo EC 0,45 mg/BZA 20 mg, 10,78% EC 0,625 mg/BZA 20 mg y 1,08% PBO. Mientras que el colesterol HDL se incrementó en 4,59% en EC 0,45 mg/BZA 20 mg, 6,21% en EC 0,625 mg/BZA 20 mg y sólo aumentó 1,30% en PBO. La relación LDL/HDL se redujo un 11,59% en EC 0,45 mg/BZA 20 mg, 14% en EC 0,625 mg/BZA 20 mg y 0,84% en PBO. Los triglicéridos se incrementaron en los tres grupos de estudio 15,13% en EC 0,45 mg/BZA 20 mg, 15,74% en EC 0,625/BZA 20 mg y 4,43% en PBO a los 12 meses. En la misma línea se exponen los resultados obtenidos a los 24 meses del tratamiento para los tres grupo de trabajo, con una reducción del colesterol total en 3,25%, 3,13% y 0,95% para EC 0,45 mg/BZA 20 mg, EC 0,625 mg/BZA 20 mg y PBO respectivamente. El colesterol LDL fue menor en 7,47%, 8,08% y 2,95% para los tres grupos expuestos. El colesterol HDL aumentó 5,91%, 7,19% y 1,72. Los TG se incrementaron también a los dos años en 18,87%, 18,82% y 6,49%. La relación LDL/HDL fue menor en 10,05%, 12,82% y 2,56%.

Epigenética y tratamientos de reproducción asistida

Epigenetics and assisted reproductive technologies

Pinborg A, Loff A, Romundstad LB, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K
Acta Obstet Gynecol Scand 2016; 95:10-15.

Resumen

Las modificaciones epigenéticas controlan la actividad de los genes sin modificar la secuencia del ADN. El genoma atraviesa varias fases de programación epigenética durante la gametogénesis y el desarrollo temprano del embrión, incluso durante los tratamientos de reproducción asistida. Los tratamientos de reproducción asistida se han asociado a desórdenes en la impronta genética (*"imprinting"*), sin embargo es un desafío diferenciar entre la influencia que tienen *per se* los procedimientos de tratamientos de reproducción asistida y los efectos de la enfermedad reproductiva de los padres. Estudios epidemiológicos en humanos han demostrado alteraciones en el peso al nacer de recién nacidos por tratamientos de reproducción asistida comparados con los concebidos naturalmente. El embarazo resultante de embriones congelados/descongelados presenta

mayor riesgo de que los recién nacidos sean grandes para la edad gestacional que puede deberse a modificaciones epigenéticas. Estudios en animales han demostrado, en la descendencia concebida mediante tratamientos de reproducción asistida, alteraciones en los perfiles genéticos relacionados con la alteración en el metabolismo de la glucosa. Es controvertido si los adolescentes humanos concebidos por tratamientos de reproducción asistida han alterado su perfil lipídico y de glucemia y, por lo tanto, presentan mayor riesgo a largo plazo de enfermedades cardiovasculares y diabetes. Este artículo describe los conceptos básicos de la epigenética y ofrece un breve resumen de la literatura existente sobre la asociación entre las alteraciones en la impronta genética (*"imprinting"*), la modificación epigenética y los tratamientos de reproducción asistida.

El uso de coenzima Q10 y DHEA durante ciclos de inseminación intrauterina y fertilización in vitro en pacientes con respuesta ovárica disminuida

The use of coenzyme Q10 and DHEA during IUI and IVF cycles in patients with decreased ovarian reserve

Gat I, Blanco Mejia S, Balakier H, Librach CL, Claessens A, Ryan EA
Gynecol Endocrinol 2016; 32:534-257

Resumen

Objetivo: el objetivo de este estudio es comparar la combinación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y coenzima Q10 (CoQ10) (D+C) con DHEA sola (D) en ciclos de inseminaciones intrauterinas (IIU) y fertilizaciones in vitro (FIV) en pacientes con disminución de la reserva ovárica.

Métodos: retrospectivamente extrajimos los datos de historias clínicas de pacientes tratados con DHEA con o sin CoQ10 durante IIU o FIV entre febrero de 2006 y junio de 2014. Los parámetros pre-estimulación incluyeron edad, IMC, FSH en día 3 y recuento de folículos antrales (AFC). Parámetros de la respuesta folicular incluyeron dosis total de gonadotrofinas, pico sérico de estradiol, número de folículos >16 mm y tasa de fertilización. Los resultados clínicos incluyeron las tasas de embarazo clínico y en curso.

Resultados: 330 ciclos de IIU fueron D+C comparado con 467 ciclos de D; 78 ciclos de FIV fueron D+C y 175 D. En ambos IIU y FIV, AFC fue mayor con D+C comparado con D (7,4±5,7 vs 5,9±4,7, 8,2±6,3 vs 5,2±5, respectivamente, p<0,05). D+C resultaron en más folículos >16 mm durante los ciclos de IIU (3,3±2,3 vs 2,9±2,2, respectivamente, p=0,01), mientras que la dosis media de gonadotrofinas utilizada fue menor utilizando suplemento de D+C comparado con D (3414 ± 1141 UI vs 3877 ± 1143 UI respectivamente, p=0,032) en ciclos de FIV. Las tasas de embarazo y parto fueron similares para la IIU y FIV.

Conclusiones: D+C significativamente aumenta la AFC y mejora la respuesta ovárica durante la IIU y FIV sin una diferencia en el resultado clínico.

INDICACIONES

Anticoncepción hormonal

CIRCLET debe ser utilizado por mujeres en edad fértil su seguridad y eficacia fue establecida en mujeres de 18 a 40 años.

POSOLÓGICA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Después de iniciar anticoncepción CIRCLET deberá ser utilizado como se indica (ver "Cómo usar CIRCLET" y "Cómo iniciar el uso de CIRCLET").

Posición del anillo

La seguridad y eficacia de CIRCLET en adolescentes menores de 18 años no han sido estudiadas.

CÓMO USAR CIRCLET

CIRCLET puede ser insertado en la vagina por la misma mujer. El médico deberá informar a la mujer respecto de la forma de insertar y retirar CIRCLET. La mujer deberá elegir la posición que le sea más cómoda para su inserción por ejemplo, de pie con una pierna levantada en cuclillas o acostada. Deberá comprimir el anillo CIRCLET e insertarlo en la vagina hasta que se sienta cómodo. La posición exacta de CIRCLET en la vagina no es decisiva para el efecto anticonceptivo del anillo (ver Figuras 1-4).

Una vez que CIRCLET haya sido insertado (ver "Cómo iniciar el uso de CIRCLET") se lo debe en la vagina durante 3 semanas seguidas. Es recomendable que la mujer abandone el hábito de verificar regularmente la presencia de CIRCLET si CIRCLET se expulsó accidentalmente. La mujer debe seguir las instrucciones descritas en la sección "Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina" (para más información, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO). Después de 3 semanas de uso de CIRCLET en el mismo día de la semana en la que el anillo fue insertado. Después de un período de una semana sin usar el anillo, se inserta otro anillo por ejemplo, si CIRCLET se inserta un miércoles alrededor de los 22 hs, el anillo deberá ser retirado insertando un miércoles 3 semanas después, aproximadamente a los 22 hs. El miércoles siguiente se deberá insertar un nuevo anillo CIRCLET puede ser retirado enganchando el anillo con el dedo índice o sustituido el anillo entre los dedos índice y medio y tirando del mismo (Figura 5). El anillo usado deberá ser colocado en el sobre manteniéndolo fuera del alcance de los niños y mascotas y ser desechado como se describe en Instrucciones de Uso y Manipulación. El siguiente período de supresión voluntariamente comienza 2 o 3 días después de la extracción de CIRCLET y puede no haber finalizado completamente antes de insertar el siguiente anillo.



Figura 1 Retirar CIRCLET del sobre. Figura 2 Comprimir el anillo. Figura 3 Elegir una posición cómoda para insertar el anillo. Figura 4 Insertar el anillo en la vagina con una mano (Figura 4B es necesario que los dedos pueden ser sostenidos con la otra mano). Empujar el anillo hacia el interior de la vagina hasta que se sienta cómodo (Figura 4B). Dejar el anillo insertado durante 3 semanas (Figura 4C). Figura 5 Cómo puede ser retirado el anillo enganchando el anillo con el dedo índice o sustituyendo el anillo entre los dedos índice y medio y tirando del mismo.

CÓMO INICIAR EL USO DE CIRCLET

En un ciclo de anticoncepción hormonal en el ciclo precedente

CIRCLET debe ser insertado el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la menstruación). Se puede comenzar los días 3-5, pero durante el primer ciclo se recomienda el uso adicional de un método de barrera durante los primeros 7 días de uso de CIRCLET.

Como de un anticonceptivo hormonal combinado

La mujer deberá insertar CIRCLET como máximo al día siguiente del intervalo usual sin comprimidos, sin parche o con placebo del anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Si la mujer ha estado utilizando un método previo de anticoncepción de forma continua y correcta, y si tiene la certeza razonable de que no está embarazada, podrá comenzar desde su anticonceptivo hormonal combinado anterior cualquier día del ciclo.

El tiempo sin hormonas del método de anticoncepción anterior nunca debe exceder más allá de la duración recomendada.

Como de un método con progestágeno solo (implantes, inyección, o de un sistema intrauterino con liberación de progestágeno IUD).

La mujer puede cambiar cualquier día o forma la implantación. En el caso de un implante o IUD deberá cambiar el día de su extracción y en el caso de una inyección el día en que se deberá aplicar la siguiente inyección. En todos estos casos, la mujer deberá utilizar un método de barrera adicional durante los primeros 7 días de uso de CIRCLET. Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre.

La mujer puede empezar inmediatamente. En este caso, no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se considera que un cambio inmediato no es aconsejable, la mujer deberá seguir las recomendaciones proporcionadas en el punto sin uso de anticoncepción hormonal en el ciclo precedente. Si bien, se le deberá recomendar el uso de un método anticonceptivo alternativo.

Luego del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre

En el caso de mujeres que amamantan, ver Precauciones durante el Embarazo y la Lactancia.

Se deberá recomendar a las mujeres que comienzan durante la cuarta semana posterior al parto o a un aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si se empieza más tarde, se deberá recomendar a la mujer que use un método de barrera adicional durante los primeros 7 días de uso de CIRCLET. Sin embargo, si ya ha tenido relaciones sexuales, deberá excluirse la posibilidad de embarazo o la mujer deberá esperar hasta su primer período menstrual antes de comenzar a usar CIRCLET.

El aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) durante el período postparto debe ser considerado al retirar CIRCLET (ver Sección Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Desviaciones del régimen recomendado

La eficacia anticonceptiva y el control del ciclo pueden verse comprometidos si la mujer se desvía del régimen recomendado para evitar la pérdida de la eficacia anticonceptiva en el caso de desviación, se puede recomendar lo siguiente:

- Qué hacer en el caso de un intervalo prolongado sin uso del anillo. La mujer deberá insertarse un nuevo anillo apenas lo recuerde. Además, durante los 7 días siguientes deberá utilizar un método de barrera, como por ejemplo un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales durante el intervalo sin uso del anillo, se deberá considerar la posibilidad de un embarazo. Cuando mayor sea el intervalo sin uso del anillo, mayor es el riesgo de embarazo.
- Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina. CIRCLET deberá permanecer en la vagina en forma continua durante un período de 3 semanas. Si el anillo es expulsado accidentalmente, puede lavarse con agua fría o tibia (no caliente) y debe reinsertarse inmediatamente. Si CIRCLET ha estado fuera de la vagina durante menos de 3 horas, no disminuye la eficacia anticonceptiva. La mujer deberá volver a insertar el anillo cuanto antes, pero antes de los 3 horas. Si CIRCLET ha estado fuera de la vagina o se sospecha que ha estado fuera de la vagina durante la primera o segunda semana de uso durante más de 3 horas, la eficacia anticonceptiva puede disminuir. La mujer deberá volver a insertar el anillo apenas lo recuerde. Se deberá utilizar un método de barrera como por ejemplo un preservativo, hasta que CIRCLET haya permanecido en la vagina en forma continua durante 7 días. Cuando mayor sea el tiempo que CIRCLET haya estado fuera de la vagina y cuanto más cerca está del intervalo sin uso del anillo, mayor es el riesgo de embarazo. Si CIRCLET ha estado fuera de la vagina o se sospecha que ha estado fuera de la vagina durante más de 3 horas durante el tercer semana del período de uso de los tres semanas, la eficacia anticonceptiva puede disminuir. La mujer deberá deshechar ese anillo y elegir uno de los siguientes dos opciones.

Insertar un nuevo anillo inmediatamente.

Nota: La inserción de un nuevo anillo dará inicio al siguiente período de uso de 3 semanas. La mujer puede no experimentar sangrado por supresión del ciclo anterior. Sin embargo, puede ocurrir manchado o sangrado inesperado.

Tener sangrado por supresión e insertar un nuevo anillo en un lapso no superior a 7 días después (7x4 horas) de la extracción o la expulsión del anillo anterior.

Nota: Solo se deberá elegir esta opción si el anillo fue utilizado en forma continua durante los 7 días precedentes.

• Qué hacer en el caso de prolongación del período de uso del anillo.

Aunque no sea el régimen recomendado siempre y cuando CIRCLET haya sido utilizado durante 4 semanas (como máximo) la eficacia anticonceptiva continúa siendo adecuada. La mujer puede mantener su período de una semana sin uso del anillo y posteriormente insertarse un nuevo. Si CIRCLET ha estado colocado durante más de 4 semanas, la eficacia anticonceptiva puede disminuir y se deberá evaluar la posibilidad de embarazo antes de insertar un nuevo CIRCLET.

Si la mujer no ha cumplido con el régimen recomendado y posteriormente no se presenta hemorragia por supresión en el siguiente intervalo sin uso del anillo, se deberá evaluar la posibilidad de embarazo antes de insertar un nuevo CIRCLET.

CÓMO CAMBIAR PERÍODOS O RETRASAR UN PERÍODO

Si en casos excepcionales se necesita retrasar un período, la mujer puede insertar un nuevo anillo sin dejar un intervalo de descanso. Nuevamente, el siguiente anillo puede ser utilizado hasta 3 semanas. La mujer puede experimentar sangrado o manchado. A continuación, se resume el uso habitual de CIRCLET después del intervalo usual sin uso del anillo.

Para cambiar su período o iniciar un día de la semana diferente de la que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, se le puede recomendar que comience el siguiente intervalo sin anillo cuántos días desee. Cuanto más corto sea el intervalo

sin anillo, mayor será el riesgo de no tener sangrado por supresión y experimentar sangrado inesperado y manchado durante el uso del siguiente anillo.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANEJO

Ver Posología y modo de administración. La persona a cargo de la dispensación debe indicar la fecha de venta en el envase. Para la presentación de 3 años se recomienda indicar esta fecha en el caso del como también en el sobre CIRCLET no deberá ser insertado después de transcurridos 4 meses desde la fecha de venta o la fecha de vencimiento lo que ocurra primero. Después de su extracción, CIRCLET deberá ser colocado nuevamente en el sobre reutilizable y deberá ser almacenado en el resto de bursas común para evitar el contacto accidental. CIRCLET no deberá ser arrojado al fuego.

CONTRINDICACIONES

CIRCLET no deberá ser utilizado en presencia de cualquiera de las condiciones que se enumeran a continuación. En el caso de aparecer por primera vez cualquiera de estas condiciones durante el uso de CIRCLET, se lo deberá retirar de inmediato.

- Presencia o antecedentes de tromboembolismo venoso, ya sea con embolismo pulmonar o no.
- Presencia o antecedentes de tromboembolismo arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o bien predisposición de tromboembolismo arterial (por ejemplo anemia de pecho o estigmas sanguíneos).¹
- Predisposición conocida a la tromboembolismo venoso o arterial ya sea con o sin implicación hereditaria, como resistencia a la proteína C activada (PCAC), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína S, hiperomocitemia y presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticolágeno, anticardiolipinas lipáticas).
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada por sección Advertencias y Precauciones especiales de uso.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo severo o de múltiples factores de riesgo para tromboembolismo venoso o arterial también puede constituir una contraindicación (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida en que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de condiciones malignas en órganos genitales o mamarios, si son dependientes de esteroides sexuales.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Existencia o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de CIRCLET.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

ADVERTENCIAS

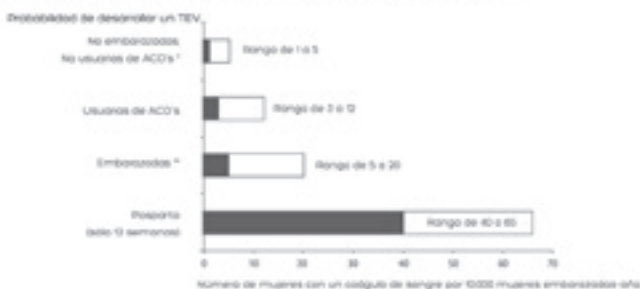
Si se presentan cualquiera de las condiciones o factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de CIRCLET frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutir con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, empeore o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe discontinuar su uso.

1. Tromboembolismo

El empleo de anticonceptivos hormonales combinados (AOC) se ha asociado con la aparición de tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo profundo y embolismo pulmonar, tromboembolismo arterial y complicaciones asociadas, a veces con consecuencias fatales.

El uso de cualquier AOC conlleva mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con el no uso. El riesgo relativo de TEV es mayor durante el primer año en que la mujer utiliza AOC. Datos provenientes de un gran y prospectivo estudio de seguridad de venas anti coagulantes orales combinados (AOC) sugieren que este riesgo incrementado, comparado con aquellos que no utilizan AOC, es mayor durante los primeros 3 meses de uso de AOC y se presenta luego de la inyección en el uso de AOC o en su momento luego de 4 semanas o más de un intervalo libre de placebo del mismo o distinto AOC. Este riesgo aumentado es inferior al riesgo de TEV asociado con embarazos, el cual se calcula en 5 a 20 casos por 1000 mujeres embarazadas/año. El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.

La siguiente figura muestra el riesgo de desarrollar un TEV en mujeres que no están embarazadas y no utilizan AOC, en mujeres que utilizan AOC, en mujeres embarazadas, y en mujeres en el período de postparto. Para calcular en perspectiva el riesgo de desarrollar un TEV, se 1000 mujeres que no están embarazadas y no utilizan anticonceptivos orales son monitoreadas por un año, entre 1 y 3 de estas mujeres desarrollarán un TEV.



* AOC = Anticonceptivos orales combinados

* Información sobre embarazos basados en la duración actual del embarazo en los estudios de referencia basados en un modelo que asume que la duración del embarazo es de 9 meses, lo cual es de 7 a 27 por 1000 mujeres embarazadas/año.

En estudios requeridos o patrocinados por agencias reguladoras, las usuarias de CIRCLET tuvieron un riesgo de TEV similar al de usuarias de AOC (ver la tabla siguiente para el ajuste de razones proporcionales). Un gran estudio prospectivo y observacional, la Vigilancia Transnacional Activa de Seguridad Cardiovascular de CIRCLET (VASC), investigó el riesgo de TEV en nuevas usuarias, amantadas y reinitadoras de CIRCLET y AOC en una población que es representativa de usuarias clínicas rutinarias. Las mujeres fueron monitoreadas por 24 a 48 meses. Los resultados muestran un riesgo similar de TEV entre usuarias de CIRCLET (incidencia de TEV de 8.2 por 1000 mujeres embarazadas/año) y mujeres que utilizan AOC (incidencia de TEV de 9.2 por 1000 mujeres embarazadas/año). Para mujeres utilizando AOC, excluyendo desogestrel (DSG), gestodeno (GS) y drospirenona (DRSP), la incidencia de TEV fue de 8.9 por 1000 mujeres embarazadas/año.

Un estudio retrospectivo utilizando información de 4 planes de salud en los Estados Unidos (estudio financiado por la FDA) mostró una incidencia de TEV en nuevas usuarias de CIRCLET de 14 eventos por 1000 mujeres embarazadas/año y para nuevas usuarias de levonorgestrel (LNG) combinado AOC una incidencia de 9.2 eventos por 1000 mujeres embarazadas/año. Estimaciones (tasas de riesgo) de riesgo de tromboembolismo venoso en usuarias de CIRCLET comparado con usuarias de anticonceptivos orales combinados (AOC).

Estudio epidemiológico (autor, año de publicación, población estudiada)	Producto de comparador	Tasa de riesgo (TEV por 1000 CI)
VASC (Engel, 2015) (nuevas usuarias, amantadas y reinitadoras)	Todas las AOC's disímiles (excepto LNG) combinados (DSG, GS, DRSP, excluyendo AOC)	8.2* CI 6.5-10.3
Estudio financiado por FDA (Gidycz, 2015) (nuevas usuarias de un anticonceptivo hormonal combinado (AOC) durante el período de estudio)	AOC's disímiles durante el curso del estudio (LNG/DSG mg/etnol estudio)	9.2 CI 7.5-11.0
		8.9* CI 6.7-11.9

* Incluye una dosis baja de AOC's (conteniendo las siguientes progestinas: acetato de dimandrolona, acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, diclozina de etinodiol, gestodeno, levonorgestrel, norelgestrodil, norgestrel, o norgestrel).

† Ajustado por edad, BMI, duración de uso anterior TEV.

* Incluye una dosis baja de AOC's (conteniendo las siguientes progestinas: norgestrel, norelgestrodil o levonorgestrel).

§ Ajustado por edad, lugar, año de entrada en el estudio.

• Muy raramente se han informado casos de tromboembolismo en otros vasos sanguíneos, por ej venas y arterias hepáticas, mesentericas, renales, carótidas o intestinales, en las usuarias de AOC.

• Los síntomas de eventos tromboembólicos/tromboembolismo venoso o arterial pueden incluir dolor súbito edematizado unilateral en miembros inferiores que se presenta de forma súbita, dolor torácico severo repentino, con o sin embolización al brazo izquierdo, dificultad respiratoria repentina, tos de comienzo súbito, cualquier cambio menstrual severo, prolongado, pérdida repentina de la visión en forma parcial o total, diplopía, lenguaje entorpecido o afasia, vértigo, síncope con o sin pérdida focal, debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo (trastornos motores abdominales agudos).

• El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) aumenta con:

- la edad.
- antecedentes familiares positivos (es decir un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso o una edad relativamente joven) si se sospecha predisposición hereditaria, lo cual puede ser detectado o un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal.
- inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso tan en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de antelación y no reanudar hasta dos semanas después de superar la movilidad por completo (ver también la sección Contraindicaciones).

DESIRE®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido recubierto de DESIRE® contiene Dienogest micronizado 2 mg y excipientes. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** antiandrogénico, sin actividad androgénica, mineralocorticoide ni glucocorticoide significativa. **INDICACIONES:** manejo de la endometriosis luego de establecido el diagnóstico de certeza. **POSICOLOGÍA:** DESIRE® debe tomarse a partir de un comprimido vía oral diario sin interrupciones, tomado preferentemente a la misma hora cada día, con un poco de líquido, si es necesario. El comprimido puede tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tomarse de manera continuada, independientemente de la hemorragia vaginal. Al terminarse un empuje, el siguiente debe iniciarse sin interrupción. En caso de olvido de toma de uno o más comprimidos, el paciente deberá tomar un solo comprimido tan pronto como se acuerde; después, continuará a la día siguiente, tomando el comprimido a su hora habitual. **CONTRAINDICACIONES:** trastorno tromboembólico venoso activo. Presencia o antecedentes de enfermedad arterial y cardiovascular (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus con afectación vascular). Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado. Presencia o antecedentes de tumores hepáticos benignos o malignos. Procesos malignos, conocidos o sospechados, dependientes de las hormonas sexuales. Hemorragia vaginal de causa desconocida. Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Sangrado uterino intenso puede agravarse con el uso de DESIRE® en las mujeres con adenomiosis o leiomiomas uterinos. En caso de anemia por sangrado, debe plantearse la suspensión del tratamiento con DESIRE®. Cambios en el patrón de sangrado. Trastornos circulatorios. En mujeres con hipertensión, los preparados que sólo contienen progestágenos pueden aumentar ligeramente el riesgo de accidente cerebrovascular. En caso de inmovilización prolongada, es aconsejable suspender el uso de DESIRE® en caso de cirugía electiva, al menos con cuatro semanas de antelación y no reanudar hasta dos semanas después que se recupere completamente la movilidad. El tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente si hay síntomas de un incidente trombotico arterial o venoso, o si hay sospecha del mismo. Tumores: se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo RR = 1,24; de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales (ACO), principalmente preparados de estrógeno-progestágeno. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las usuarias que toman anticonceptivos orales combinados (AOC) en el momento actual o que los han tomado recientemente, es bajo en relación con el riesgo total de cáncer de mama. En raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos y, aun más raramente malignos, en usuarias que toman sustancias hormonales como la que contiene DESIRE®. Osteoporosis: En pacientes con un mayor riesgo de osteoporosis, debe realizarse una evaluación metódica de la relación riesgo-beneficio antes de empezar a tomar DESIRE®, porque los niveles endógenos de estrógenos decrecen de forma moderada durante el tratamiento con DESIRE®. Otras afecciones: Se debe seguir de cerca las pacientes con antecedentes de depresión y el medicamento debe suspenderse si la depresión recidiva en un grado grave. Si durante el uso de DESIRE® se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es aconsejable retirar este medicamento y tratar la hipertensión. Se deberá interrumpir la administración de DESIRE® si hay recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito aparecido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales. El dienogest puede tener un ligero efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa. Las mujeres con tendencia al diabetes deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman DESIRE®. En mujeres con antecedentes de embarazo extrauterino o de alteración de la función tubaria, el uso de DESIRE® debe discontinuarse después de sospechar metódicamente los beneficios y los riesgos debido a que usuarias de preparados que sólo contienen progestágenos como método anticonceptivo tienen una mayor probabilidad de tener embarazos ectópicos. Lactosa: DESIRE® contiene lactosa monohidrato por lo que pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Lapland) o mal absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Interacciones farmacológicas: Inductores o inhibidores enzimáticos individuales (CYP3A4). Sustancias con propiedades inductoras de enzimas (fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente escarbamecapiro, topiramato, felbamato, griseofulvina, ritonavir y efavirenz) que contienen hierba de San Juan. Sustancias con propiedades inhibitorias de enzimas: anticonceptivos orales (conozonazol, trazonazol, fluconazol, la cetridinina, el verapamil, los macrólidos (eritromicina, claritromicina y roxitromidol), el diltiazem, los inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir), los antipépticos (nifedipina, fluvastatina, furosemida) y el jugo de pomelo. Pruebas de Laboratorio: puede afectar las funciones hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, las concentraciones plasmáticas de las proteínas transportadoras (la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lipídico/lipoproteínas), los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono, y los parámetros de la coagulación y fibrinolisis. Embarazo: DESIRE® no debe administrarse a las embarazadas dado que no es necesario tratar la endometriosis durante el embarazo. Lactancia: Se desconoce si el dienogest se excreta en la leche humana. No se recomienda el uso de DESIRE® durante la lactancia. Fertilidad: la ovulación se inhibe en la mayoría de las pacientes durante el tratamiento con dienogest. DESIRE® no es un anticonceptivo. Si se precisa de anticoncepción, debe usarse un método no hormonal. Pediatría: DESIRE® no está indicado en niños antes de la menarca. Geriatría: No hay ninguna indicación pertinente. **REACCIONES ADVERSAS:** Hematológicas: anemia. Nutrición y metabólicas: aumento de peso, pérdida de peso, aumento del apetito. Psiquiátricas: humor depresivo, trastorno del sueño, nerviosismo, disminución de la libido, cambio de humor, ansiedad, depresión, humor irritable. Sistema Nervioso: cefalea, migraña, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, trastorno de la atención. Oftalmológicas: sequedad de ojos. Auditivas: tinnitus. Cardiovasculares: trastorno inespecífico del sistema circulatorio, palpitaciones, hipertensión. Respiratorias: disnea. Gastrointestinales: náuseas, dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento, molestias abdominales, inflamación gastrointestinal, gingivitis. Piel y anexos: acné, alopecia, sequedad de la piel, hiperhidrosis, prurito, hirsutismo, onicoclasia, caspa, dermatitis, crecimiento anormal del cabello, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación. Músculoesqueléticas: dolor lumbar, dolor óseo, espasmos musculares, dolor en las extremidades, pesadez en las extremidades. Urológicas: infección del tracto urinario. Aparato reproductor y mama: molestias mamarias, quiste ovárico, sofocos, sangrado uterino/vaginal incluyendo manchado, candidiasis vaginal, sequedad vulvovaginal, flujo genital, dolor pélvico, vulvovaginitis atófica, nódulo mamario, enfermedad fibroquística de la mama, inducción mamaria. Generales: condiciones cutáneas, irritabilidad, edema. **PRESENTACIONES:** empujes conteniendo 28 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUB - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Feb-2012.

FEMIDEN®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** Cada comprimido recubierto activo/ina contiene: norgestrel/acetato 2,5 mg, etinodiol 1,5 mg, excipientes c.s. Cada comprimido recubierto inerte/blanco contiene: excipientes c.s. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Anticoncepción oral. **INDICACIONES:** Evitar el embarazo en mujeres que deciden adoptar este método (anticoncepción oral). **POSICOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** FEMIDEN® debe tomarse diariamente durante 28 días consecutivos. El empuje contiene 24 comprimidos rosa activos con los cuales se inicia la ingesta, continuando con cuatro comprimidos blancos inactivos una vez terminado el empuje, se comienza con el siguiente, sin interrupción alguna de la ingesta diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de la menstruación de privación. Los comprimidos deben administrarse diariamente vía oral y con algo de líquido si es necesario, aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas y en el orden indicado en el blister. Para facilitar la toma, la usuaria deberá seleccionar el adhesivo correspondiente que comienza con el día de inicio de la toma del comprimido y adhesivo en el blister. Como comenzar a tomar FEMIDEN®: Sin uso previo, en el último mes, de anticonceptivos hormonales, se empezará a tomar los comprimidos el primer día de la menstruación, es decir el primer día del ciclo natural de la mujer. Cambio desde un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico): la usuaria podrá comenzar a tomar FEMIDEN® preferentemente al día siguiente del último comprimido que contiene los principios activos de su AOC anterior, o a más tardar, deberá comenzar con FEMIDEN® al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior. Para el caso que la mujer haya usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, deberá empezar a tomar FEMIDEN® preferentemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar. Cambio desde un método que contiene sólo progestágeno (implante, inyectable, minipíldora) o desde un dispositivo intrauterino (DIU) hormonal: FEMIDEN® deberá iniciarse el día de la extracción del dispositivo intrauterino o del implante y administrarse, en el caso de un inyectable, el día que debiera aplicarse la siguiente inyección. La minipíldora puede cambiarse cualquier día y FEMIDEN® deberá empezarse al día siguiente. En estas situaciones se continuará a la mujer para que use además un método de barrera hasta que haya tomado durante siete días los comprimidos rosa activos ininterrumpidamente. Luego de un aborto espontáneo en el primer trimestre, la mujer puede iniciar FEMIDEN® inmediatamente, sin necesidad de medidas anticonceptivas adicionales. Luego de un aborto espontáneo en el segundo trimestre o del parto, comenzar FEMIDEN® entre el día 21 y el 28 después de un aborto espontáneo en el segundo trimestre o del parto. En el caso de comenzar posteriormente, deberá utilizar un método de barrera hasta que haya cumplido la toma, durante siete días sin interrupciones, del comprimido rosa activo. Si la mujer ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC o bien esperar a tener su primera menstruación. Conducta ante el olvido de la toma de algún comprimido. En caso de haber transcurrido menos de 12 horas desde que la mujer olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, no se reduce la protección anticonceptiva. La mujer deberá tomar el comprimido olvidado tan pronto como se acuerde y luego, continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual. En caso de haber transcurrido más de 12 horas desde que olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, puede verse reducida la protección anticonceptiva. Días 1 a 7: la mujer debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. No obstante, los siete días siguientes, debe utilizarse un método de barrera, por ejemplo un cojín. Días 8 a 17: la mujer debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. En el caso que la usuaria haya tomado correctamente los comprimidos en los 7 días previos al comprimido omitido, no será necesario establecer precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales durante siete días. Días 18 a 24: Ante la proximidad a la fase de comprimidos de placebo el riesgo de disminución de la fertilidad es mínimo, aunque es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva al ajustar el calendario de toma de comprimidos. Al cumplir con cualquiera de las dos siguientes opciones, no es necesaria la implementación de medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando la usuaria haya tomado correctamente todos los comprimidos en los siete días previos al primer comprimido olvidado. De lo contrario, deberá seguir sólo la primera opción y tomar medidas adicionales en los siete días siguientes. 1. La mujer deberá tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. A partir del 8º día siguiente tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos se hayan acabado. Se debe desear los cuatro comprimidos de placebo y comenzar el siguiente empuje blister de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga una menstruación de privación hasta el fin de la sección de comprimidos activos del segundo empuje, pero puede sufrir oligomenorrea o metrorragia intermenstrual en los días que toma los comprimidos. 2. La mujer puede interrumpir la toma de comprimidos activos del empuje blister actual y a continuación deberá tomar comprimidos de placebo o inactivos durante un período de hasta cuatro días, incluyendo la cantidad de días en que se ha olvidado de tomar los comprimidos. Seguidamente debe iniciar el siguiente empuje blister. Conducta en caso de trastornos digestivos. Ante alteraciones digestivas agudas (por ejemplo, diarrea o vómitos), la absorción de los principios activos puede verse afectada y deberían tomarse medidas anticonceptivas adicionales. En el caso de producirse vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido rosa, se deberá tomar un comprimido nuevo lo antes posible, preferentemente en los 12 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. Si transcurrieron más de 12 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvidarse de tomar los comprimidos. Como retrasar o cambiar los períodos. Con el objetivo de retrasar un período la usuaria deberá seguir con otro empuje blister de FEMIDEN® en necesidad de tomar los comprimidos blancos de placebo del empuje actual. La prolongación puede realizarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos rosa activos del segundo empuje se terminen. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de FEMIDEN®, presencia o antecedentes de tromboembolia arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones pulmonares (por ejemplo, angina de pecho, ataque isquémico transitorio). Presencia o antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar). Presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de tromboembolia venosa o arterial (como por ejemplo, hipercolesterolemia grave, diabetes mellitus con síntomas vasculares, dislipoproteinemia grave, presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular, deficiencia de migraña con síntomas neurológicos focales, predisposición hereditaria a coagulopatía de sangre o a deficiencia de proteínas C activada (PC), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, la hiperhomocitemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus). Presencia o antecedentes de pancreatitis aguda, enfermedad de la vesícula biliar, enfermedad de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad, presencia o antecedentes de tumores hepáticos benignos o malignos. Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si está relacionada con hipertriglicéridemia grave. Hemorragia vaginal de causa desconocida. Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los estrógenos sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas). **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Alteraciones tromboembólicas: el uso de cualquier AOC (incluido FEMIDEN®) conlleva un aumento del riesgo de tromboembolia venosa (TEV), en comparación con su no uso, siendo más alto durante el primer año en que una mujer usa un anticonceptivo oral combinado por primera vez. Se desconoce cómo FEMIDEN® puede afectar a este riesgo en comparación con otros AOC. El riesgo de episodios de tromboembolia venosa en las mujeres que toman AOC aumenta con el incremento de la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años. La intervención quirúrgica mayor, cualquier cirugía de las extremidades inferiores o un traumatismo grave, la inmovilización prolongada, la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²), es aconsejable en las situaciones quirúrgicas y de inmovilización prolongada, especialmente el uso, y en el caso de una cirugía programada, suspenderlo por lo menos con cuatro semanas de antelación y reanudar el uso después de la recuperación completa de la movilidad. También se ha asociado el uso de AOC con un aumento del riesgo de embolia pulmonar, especialmente en mujeres mayores de 35 años, así como con un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos durante el uso de AOC con un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos arteriales o de un accidente cerebrovascular isquémico en otros vasos sanguíneos que toman AOC, además con el incremento de la edad, tabaquismo (mayor aumento de riesgo en fumadores frecuentes y de mayor edad, especialmente en las mujeres mayores de 35 años, por lo que se aconseja fuertemente dejar de fumar a las mujeres mayores de 35 años), si desean usar un AOC. Aumenta además con antecedentes familiares sobre talpatas de tromboembolia arterial en hembras de una temprana edad. La obesidad, la migraña, la hipertensión, la dislipoproteinemia, las cardiopatías valvulares, la fibrilación auricular, el aumento en la intensidad o frecuencia de la migraña durante el uso de AOC, pueden ser un motivo de interrupción de FEMIDEN®. Los siguientes patológicos se han relacionado con acontecimientos circulatorios adversos: lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, diabetes mellitus, enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa y la enfermedad de células falciformes. Se deberá prestar especial atención al mayor riesgo de tromboembolia en el postparto. Neoplasias: Se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino en mujeres que toman AOC durante un tiempo mayor a 5 años, aunque se mantiene la controversia sobre esta observación y si otros factores (como los de comportamiento sexual) y el virus de papiloma humano (VPH) pueden ser atribuibles también a este resultado. El riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC es ligeramente más alto (RR = 1,24) y este exceso de riesgo desaparece gradualmente en los diez años luego de la interrupción del uso de AOC. Raramente se ha comunicado la aparición de tumores hepáticos benignos y malignos, en mujeres que toman AOC. Otras precauciones: Mayor riesgo de pancreatitis puede presentarse en mujeres con hipertriglicéridemia o antecedentes familiares que toman AOC. Se han reportado pequeños aumentos de la presión arterial (sobre todo muy infrecuentes) los aumentos clínicamente relevantes. Los estrógenos endógenos (AOC) pueden inducir o exacerbar los síntomas del angiodemio hereditario. Puede requerirse la suspensión del uso de AOC, en trastornos agudos o crónicos de la función hepática, hasta que se normalizan los indicadores de la función hepática, y en casos de recurrencia de ictericia colestásica que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales. No hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC a dosis bajas (0,05 mg de etinodiol). Se ha relacionado el uso de AOC con el empeoramiento de la depresión, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. También con la producción de coágulo, en especial en mujeres con antecedentes de coágulo venoso, por lo que éstas deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. La eficacia de los AOC puede verse afectada en caso de que, se olviden tomar los comprimidos, del uso de medicamentos concomitantes o de trastornos digestivos durante la toma de comprimidos activos. Todos los AOC pueden producir una menstruación irregular (oligomenorrea o metrorragia intermenstrual), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto sólo será significativo, evaluar cualquier hemorragia irregular luego de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de hemorragias intracíclicas en mujeres que toman FEMIDEN® durante estos meses, varió entre el 15 y el 20%. La duración de la menstruación de privación en las mujeres que usan FEMIDEN® es, en promedio, de tres a cuatro días, aunque también pueden notar la ausencia de la misma sin estar embarazadas. Si no hay menstruación de privación y FEMIDEN® se ha tomado según las instrucciones de la sección POSICOLOGÍA, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si FEMIDEN® no se hubiera tomado acorde a las instrucciones o si hubiera dos fallos de menstruación de privación consecutivos, debe descartarse el embarazo antes de continuar el uso de FEMIDEN®. Interacciones farmacológicas: Efectos de otros drogas sobre FEMIDEN®: Los medicamentos inductores enzimáticos pueden causar menor menstruación intermenstrual e incluso el fracaso del anticonceptivo oral al disminuir la degradación de las hormonas sexuales: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina, pirimidina, bosentan, hierba de San Juan, escarbamecapiro, topiramato, felbamato y griseofulvina, ritonavir, nelfinavir, saquinavir y efavirenz. Con estos medicamentos debe utilizarse un método de barrera durante el tiempo de administración concomitante del medicamento y durante 28 días después de su interrupción. En caso de tratamiento prolongado con sustancias inductoras de las enzimas hepáticas, debe plantearse el uso de otro método anticonceptivo. Efectos de FEMIDEN® sobre otras drogas, farmacias: Efectos sobre análisis de laboratorio: Los valores bioquímicos de las pruebas de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de las proteínas transportadoras (globulina que se fija a los corticosteroides), las fracciones lipídico/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los glúcidos, y los valores de coagulación y fibrinolisis pueden verse alterados por el uso de esteroides anticonceptivos. Datos preclínicos sobre seguridad: El acetato de norgestrel no es genotóxico. No se realizaron estudios de genotoxicidad y carcinogénesis con la asociación. Los estudios de toxicidad reproductiva de la asociación han demostrado fertilidad compatible con la exposición al etinodiol/acetato. Debe tenerse presente que los estudios toxicológicos pueden fallar en el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormono-dependientes. Embarazo y Lactancia: FEMIDEN® no está indicado durante el embarazo. En caso que se produzca un embarazo mientras se toma FEMIDEN®, debe interrumpirse su administración. No ha sido evidenciado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en los bebés nacidos de mujeres que toman AOC que contienen etinodiol/acetato antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando estos anticonceptivos se toman de forma inadvertida al principio del embarazo. No hay evidencia de que las pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y sus metabolitos excretados con la leche tengan un efecto perjudicial en la salud del niño. La lactancia: Los AOC pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por este motivo, no se debe recomendar el uso de AOC hasta que la madre en lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño. Población pediátrica: No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios de los efectos con acetato de norgestrel y etinodiol/acetato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **REACCIONES ADVERSAS:** Pocos: disminución de la libido, alteración del estado de ánimo, depresión (estado de ánimo depresivo, cefalea, migraña, náuseas, ansiedad, menstruación de privación anómala, metrorragia, amenorrea, dolor de mama, dolor pélvico, aumento del peso, edema, irritabilidad). Ocasionales: retención de líquidos, aumento del apetito, infartos, distensión abdominal, sequedad de la piel, hiperhidrosis, prurito, alopecia, urticaria, aparición de pecasas. Inhabitual: hinchazón de las mamas, nódulos de la mama, galactoreas, hipomenorrea, síndrome premenstrual, espasmo uterino, dispareunia, sequedad vaginal, aumento de las enzimas hepáticas. Ante la presencia de eventos adversos desagradables comunicarse telefónicamente al 0800-200-2273 (ICARE) o por mail a farmacologia@gador.com.ar. **PRESENTACIONES:** Empuje conteniendo 28 comprimidos recubiertos. 4 comprimidos rosa activos + 4 comprimidos blancos inactivos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUB - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: May-2013.