

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

AFILIADA A LA INTERNATIONAL SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY (ISGE)
y a LA ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA (ALEG)

VOLUMEN XXII - NÚMERO 1 - ABRIL DE 2015 - www.saegre.org.ar - saegre@saegre.org.ar



SAEGRE

COMISIÓN DIRECTIVA 2015-2016

Presidente

Dr. Gabriel Fiszbajn

Vicepresidente

Dra. Susana Pilnik

Secretario

Dra. Sandra Demayo

Prosecretaria

Dra. Adriana Monastero

Tesorera

Dra. Claudia Peyrallo

Vocales Titulares

Dra. Martina Carro

Dra. Laura Mittelberg

Dr. Domingo Mugnolo

Vocales Suplentes

Dra. Marisa Geller

Dra. Alicia Jawerbaum

Dra. María Belén Pérez Lana

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidenta

Dra. Nora Moses

Integrantes

Dra. Inés de la Parra

Dra. Marta Cortelezzi

Dr. Héctor Miechi

Dr. Sebastián Gogorza

Dr. Manuel Nólting

Dra. Susana Kopelman

Dr. Carlos Nagle

Dra. María Teresa Nofal

Dra. Sandra Demayo

Dra. Susana Pilnik

Dra. Cecilia Fenili

Dra. Claudia Peyrallo

COMITÉ EDITORIAL

Directora de Publicaciones

Dra. Alicia Jawerbaum

Subdirectora

Dra. Claudia Peyrallo

Colaboradores

Dra. Laura Boero

Dra. Martina Carro

Dra. Adriana Monastero

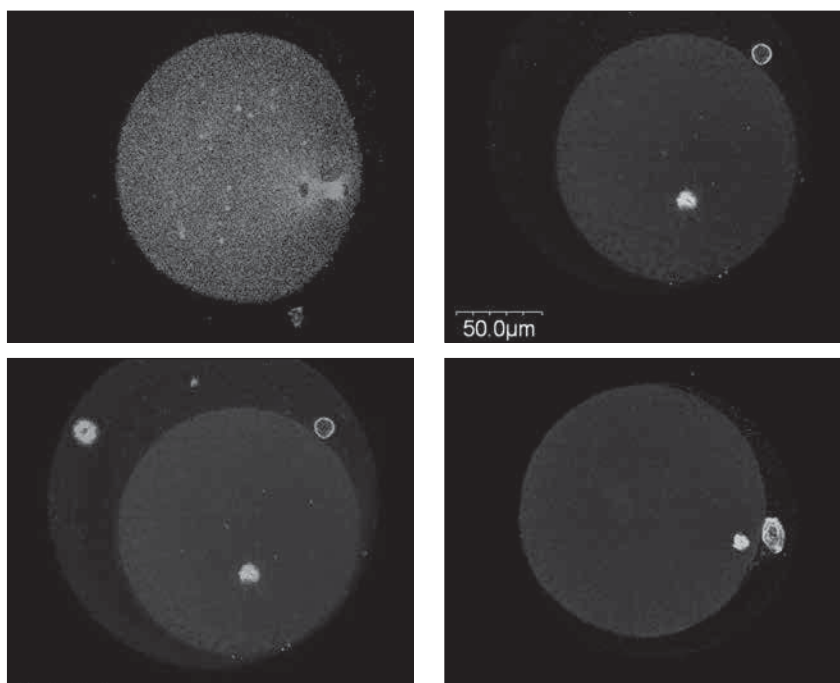
Dra. Rosa Inés Barañao

Dr. Gabriel Faraj

Dra. Roxana Reynoso

Dra. Jimena Soutelo

Tapa



Figuras. Inmunocitoquímica en oocitos humanos para la detección de ADN (azul), proteínas del citoesqueleto (verde) y de la maduración citoplasmática (rojo).

SUBCOMISIONES 2015

Comisión Revisora de Cuentas

Titulares

Dra. Lara Miechi
Dra. Irene Dell'Agnoletta
Dra. Constanza Franco
Suplentes
Dra. Marina Gelin
Dra. Valeria Servetti
Dra. Karina Tozzi

Consejo Académico

Presidente

Dr. Manuel Nöling
Integrantes
Dr. Sebastián Gogorza
Dr. Antonio Tempone
Dr. Héctor Miechi
Dr. Carlos Allami
Dr. Claudio Chillik †
Dra. Inés de la Parra
Dra. Marta Cortelezzi

Informática

Coordinadora

Dra. Sandra Demayo
Colaboradoras
Dra. Laura Mitelberg
Dra. Viviana Mesch
Dra. Susana Pilnik
Dra. Claudia Peyrallo
Dra. Florencia Salort
Dra. Valeria Servetti
Dra. Marina Gelin
Dra. Karina Tozzi

Relaciones Institucionales y Prensa

Coordinadores

Dr. Damián Branca
Dra. Dora Daldevich
Colaboradores
Dr. José Curto
Dra. Irene Dall'Agnoletta
Dr. Gabriel Faraj
Dra. Lidia D'amato
Dra. Viviana Mesch
Dra. Silvina Witis

Docencia e Investigación

Coordinadores

Dra. Inés de la Parra
Dr. Carlos Nagle
Investigación
Dra. Marta Cortelezzi
Dr. Claudio Chillik †

Programa Nacional de Formación Superior y Educación Continua

Director

Dr. Carlos Allami

Integrantes

Dra. Nora Moses
Dra. Marta Cortelezzi
Dr. Héctor Miechi

Dr. Gabriel Fiszbajn
Dra. Roxana Reynoso
Dra. Mabel Martino
Dr. Antonio Martínez
Dra. María Teresa Nofal
Dr. Gabriel Faraj
Dr. Sebastián Gogorza
Dra. Silvia Oizerovich
Dra. Claudia Firpo
Dra. Graciela Galiana
Dra. Marisa Geller
Dra. Susana Kopelman

Coordinadores de Cursos y Jornadas

Dr. Domingo Mugnolo
Dra. María Alejandra Belardo
Dra. Jimena Soutelo
Dr. Fabián Gómez Giglio
Dra. Claudia Firpo
Dr. Benjamín Montenegro
Dra. Cecilia Fenili
Dra. Laura Mitelberg
Dra. Fabiana Sayegh
Dr. Ricardo Cuevas
Dra. Paula Martínez
Dra. Claudia Peyrallo
Dra. Ana Herrera
Dr. Juan Aguilera
Dr. Natalio Kuperman

Directores de Cursos

CURSO SUPERIOR PARAGUAY
Por SAEGRE
Dra. Nora Moses
Dra. Laura Mitelberg

Por SPGO-CEGIP

Dra. Blanca Fretes de Brom
Dra. Fanny Corrales

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN BUENOS AIRES

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

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN CÓRDOBA

Dr. Natalio Kuperman
Dra. Mónica Nañez de Lucino
Dra. Claudia Peyrallo
Dra. Adriana Monastero

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN NOA

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

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN PATAGONIA - BARILOCHE

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

Comité de Certificación y Recertificación

Dr. Manuel Nöling
Dr. Héctor Miechi
Dr. Claudio Chillik †

Dra. Graciela Lewitan
Dra. Roxana Reynoso
Dr. Gabriel Faraj

Investigación

Coordinadores

Dra. Marta Cortelezzi
Dr. Claudio Chillik †

Comité de Ética Independiente

Integrantes

Dr. Héctor Miechi
Dr. Enrique Gadow
Dr. Eduardo Gago

Delegado ante la International Society of Gynecological Endocrinology

Dr. Héctor Miechi

Seguimiento y Contacto con el Socio

Coordinadora

Dra. Susana Pilnik

Coordinación de Filiales

Dr. Damián Branca

Filial SUR

Directora: Dra. Alejandra Ederra.

Filial NOA

Director: Dr. Néstor Zurrueta

Filial Litoral

Directores: Dra. Irma Re

Dr. Sergio Ghersevich

Filial Cuyo

Directora: Dra. Fabiana Sayegh

Filial Córdoba - Centro

Director: Dr. Natalio Kuperman

Normatización de Conductas Médicas y Bioquímicas

Directoras

Dra. Marta Cortelezzi
Dra. María Alejandra Belardo

Bioquímicos

Dra. Verónica Amaral
Dra. Laura Boero
Dra. Cecilia Fenili
Dra. Elsa Filgueira
Dra. María Rosa Mongitore
Dr. Guillermo Rossi
Dra. Mónica Saavedra
Dra. Isabel Teres
Dra. Viviana Mesch
Dra. Graciela Galiana

Médicos

Dra. Silvia Ciamartori
Dr. Gabriel Faraj
Dra. Gladys Fernández
Dra. Graciela Lewitan
Dra. Laura Mitelberg
Dra. Claudia Peyrallo
Dra. Susana Pilnik
Dra. Doris Rodríguez Vidal
Dra. Silvia Oizerovich
Dr. Domingo Mugnolo

SECRETARÍA: Viamonte 2660 6° "D"
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
(1056) - Telefax: 4961-0290
saegre@arnetbiz.com.ar-web: www.saegre.org.ar



Diseño, Composición e Impresión: Gráfica Latina S.A.
Av. de los Constituyentes 3423 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: 4522-7888
info@graficalatina.com.ar / www.graficalatina.com.ar

2003 Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

ISSN 5053701. Propietario: Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Dirección Nacional del Derecho del Autor: N° 5182603. SAEGRE no se responsabiliza por las opiniones vertidas por los autores

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

Índice

Homenaje al Dr. Claudio Chillik †	5
En el mes de la endometriosis...	
Pensando en endometriosis <i>Dra. Rosa Inés Barañao</i>	6
Trabajo original	
Vitrificación de ovocitos en preservación de la fertilidad. La nueva tendencia <i>P. Nicotra Perssi, A. Coscia, F. Ugozzoli Llugdar, V. Cerisola, S. Kopelman</i>	10
Actualización	
Estrés y resiliencia <i>Andrea Marquez Lopez Mato, Pablo Beretta, Tomás Maresca</i>	14
Acciones fisiológicas de la prolactina y los andrógenos en la reproducción <i>Jimena Soutelo, Gabriel Faraj</i>	30
Revisión	
Falla ovárica prematura. Causa o consecuencia <i>Claudia V. Peyrallo</i>	39
Manejo de la hiperprolactinemia en la mujer <i>Lorena Bozza, Alejandra Belardo</i>	51
Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados	
Novedoso protocolo de comienzo tardío con antagonistas de hormona liberadora de gonadotropinas mejora los resultados en pobres respondedoras <i>Fertil Steril. 2014;101:1308-1314</i> Comentarios: <i>Dres. Marisa Geller y Martín Villela</i>	58
Novedades bibliográficas	
Indicadores metabólicos preconceptionales predicen la diabetes gestacional y el peso al nacer <i>Gynecol Endocrinol. 2014;30(11):840-844</i>	61
Acción directa de la hormona de crecimiento para mejorar la calidad del oocito en pacientes pobres respondedoras <i>Reproduction. 2015 Feb;148(2):147-54</i>	61
Calendario de eventos	62
Reglamento de publicaciones	63

Index

Tribute to Dr. Claudio Chillik †	5
In the month of endometriosis...	
<i>Thinking about endometriosis</i> Dr. Rosa Inés Barañao	6
Original article	
<i>Oocyte vitrification in fertility preservation. The new trend</i> P. Nicotra Perssi, A. Coscia, F. Ugozzoli Llugdar, V. Cerisola, S. Kopelman	10
Updates	
<i>Stress and resilience</i> Andrea Marquez Lopez Mato, Pablo Beretta, Tomás Maresca	14
<i>Physiological actions of prolactin and androgens in reproduction</i> Jimena Soutelo, Gabriel Faraj	30
Review	
<i>Premature ovarian failure. Cause or consequence</i> Claudia V. Peyrallo	39
<i>Hyperprolactinemia management in women</i> Lorena Bozza, Alejandra Belardo	51
Critical analysis of selected articles: experts' opinions	
<i>A novel "delayed start" protocol with gonadotropin-releasing hormone antagonist improves outcomes in poor responders</i> <i>Fertil Steril. 2014;101:1308-1314</i> Comments: Drs. Marisa Geller and Martín Villela	58
Novel articles	
<i>Preconception metabolic indicators predict gestational diabetes and offspring birthweight</i> <i>Gynecol Endocrinol. 2014;30(11):840-844</i>	61
<i>A direct action for growth hormone in improvement of oocyte quality in poor responder patients</i> <i>Reproduction. 2015 Feb;149(2):147-54</i>	61
Upcoming events	62
Instructions for authors	63

Homenaje al Dr. Claudio Chillik †

Habitualmente, al comienzo de un nuevo año y volumen de la Revista, se suelen anunciar eventos, novedades y augurar un año de buenas producciones para todos.

Sin embargo, en este primer número de 2015, recordaremos y le rendiremos homenaje al Dr. Claudio Chillik, quien falleció prematuramente el pasado mes de noviembre.

El Dr. Chillik se desempeñó, entre otros cargos, como Presidente de SAEGRE entre los años 1996-1998, y es conocido por todos el esmerado trabajo que realizó durante su gestión para el desarrollo de exitosos cursos, jornadas y congresos. Terminado su período, siempre estuvo presente acompañando a la Sociedad en todos sus proyectos, con el mayor de los cariños, ya que consideró siempre a SAEGRE como un espacio pujante, armonioso y prometedor, “lleno de amigos”.

La calidad profesional del Dr. Chillik trascendió nuestro medio y nuestro país, ya que no solo fue reconocido en la Argentina como un destacado científico, sino también a nivel mundial. Sus trabajos en el campo de la endocrinología ginecológica y la medicina reproductiva han sido publicados y referidos por toda la comunidad médica.

Pero no solo queremos recordar la faceta profesional de Claudio, sino también sus características humanas, las que hicieron impronta en muchos de nosotros. Fue una persona muy generosa, que compartió sus conocimientos, experiencias y consejos con todo aquel que se le acercara, con una visión muy diáfana de los temas y una mente brillante en todo sentido. Valoraba y respetaba profundamente la palabra empeñada, y su honestidad y rectitud marcaron una línea de conducta que se manifestó siempre en todos los aspectos: profesionales y personales. Respetuoso del espacio del otro, tolerante pero franco y fiel a su manera de pensar. Dejó una huella muy profunda que seguramente ayudó a modelar el carácter de muchos de nosotros.

¡Claudio, nos dejaste muy pronto; te recordaremos siempre con mucho cariño, respeto y profunda admiración!

*Dra. Susana Kopelman
SAEGRE*

EN EL MES DE LA ENDOMETRIOSIS

Pensando en endometriosis

Thinking about endometriosis

Dra. Rosa Inés Barañao

*Instituto de Biología y Medicina Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Fundación Instituto de Biología y Medicina Experimental
E-mail: inesbaranao@ibyme.conicet.gov.ar*

Resumen

Alrededor de 176 millones de mujeres en el mundo padecen endometriosis. Esta patología afecta al 10-20% de las mujeres en edad reproductiva de cualquier etnia-raza y grupo social. Sin embargo, existe una urgente necesidad de educar y apoyar a las pacientes que padecen endometriosis, a sus familias, y sensibilizar a la comunidad para vencer la indiferencia sobre esta problemática. Debido a esto, en 2004 la Alianza Europea de Endometriosis (AEE) propuso que desde las distintas sociedades médicas y agrupaciones de mujeres afectadas por esta enfermedad se difundieran las necesidades de las pacientes y los adelantos científicos y terapéuticos en la materia, con el anhelo de poder arribar al diagnóstico y tratamiento más temprano, evitar la diseminación de los implantes y adherencias, mejorar la calidad de vida de las pacientes y prevenir la posible infertilidad. Para reunir estas actividades de divulgación, la AAE estableció también que la segunda semana del mes de marzo fuera la **Semana de la endometriosis**, iniciativa que desde hace dos años fue extendida y actualmente se considera a marzo como el **mes de concientización de la endometriosis**. Es nuestro compromiso colaborar en la propagación de esta información para lograr que se reduzca el tiempo de diagnóstico y tratamiento, fomentar la investigación y conseguir beneficios sociales para las pacientes con endometriosis.

Palabras clave: endometriosis, divulgación, diagnóstico, tratamiento.

Abstract

Around 176 million women worldwide suffer from endometriosis. This disease affects 10-20% of the women in reproductive age of any ethnicity-race and social group. However, there is an urgent need to educate and support patients with endometriosis, their families, and sensitizing the community to overcome the indifference on this issue. Because of this in 2004 the European Endometriosis Alliance (EEA) proposed that the medical societies and groups of women who are affected by this disease, propagate the needs of patients and the sci-

entific and therapeutic advances in this field, with the desire to be able to arrive at the diagnosis and treatment earlier, prevent the spread of the implants and adhesions, improve the quality of life of patients and prevent possible infertility. To concentrate these outreach activities, the EEA also established that the second week of the month of March was the Week of Endometriosis, and two years ago is considered March as Endometriosis Awareness Month. It is our commitment to collaborate in the propagation of this information to reduce the time of diagnosis and treatment, promote research and achieve social benefits for patients with endometriosis.

Key words: endometriosis, disclosure, diagnosis, treatment.

“No se diagnostica lo que no se piensa y no se piensa lo que no se conoce”.

**Dr. Ludo Van Bogaert
1897-1989**

La endometriosis es una enfermedad enigmática que muchas veces pasa inadvertida, asintomática en las mujeres jóvenes. En otros casos, los fuertes dolores (relacionados o no con la menstruación y/o con las relaciones sexuales, la micción, etc.), la dificultad para quedar embarazada y la presencia de quistes de ovario diagnosticados en ecografías de control nos permiten sospechar la enfermedad e ir en su búsqueda de diagnóstico de certeza a través de una laparoscopia.

La endometriosis se define como la implantación y el crecimiento benigno de tejido endometrial fuera del útero; las localizaciones más frecuentes son el peritoneo pelviano y los ovarios, si bien ocasionalmente, pueden encontrarse focos endometriósicos en otras muchas partes como el intestino, vejiga, estómago, pulmón, etc. (1).

Las hormonas sexuales estimulan este tejido ectópico (llamados implantes o lesiones) de igual forma que estimulan a este tejido eutópico. Sin embargo, la sangre y los tejidos no tienen manera de salir del cuerpo, lo que provoca un foco inflamatorio constante. Asimismo puede

formarse tejido cicatricial, quistes (que en ocasiones se abren) y adherencias.

Si bien ha sido descrita hace posiblemente 3500 años (2), su verdadero origen aún se desconoce. Una posible causa es un proceso llamado “menstruación retrógrada”. Se produce cuando la sangre menstrual fluye hacia atrás a través de las trompas de Falopio, hacia la pelvis en lugar de fuera del cuerpo. Luego este tejido uterino permanece en la pelvis y crece (3). Otra posible causa es heredar un gen que aumenta el riesgo de endometriosis (4). Las mujeres son más propensas a presentar endometriosis si tienen:

- Una madre, hermana o hija con ella.
- Una condición que impide un normal flujo menstrual.
- Los ciclos menstruales de menos de 27 días con el flujo que dura más de 8 días. Las mujeres que nunca han dado a luz también están en mayor riesgo.

Asimismo, al igual que las metástasis tumorales, las células endometriales pueden viajar por el torrente sanguíneo y depositarse en sitios menos frecuentes como los pulmones, la pleura, el apéndice, el recto, los intestinos, el cérvix y la vagina (5).

Se dice entonces que la endometriosis es una enfermedad benigna inflamatoria estrógeno-dependiente y multifactorial.

A pesar de la dificultad existente para conocer con exactitud la prevalencia de la enfermedad, se estima que la endometriosis afecta aproximadamente al 10-20% de mujeres en edad fértil de cualquier etnia-raza y grupo social (6). Puede afectar a cualquier mujer desde la menarquia hasta la menopausia, aunque algunas veces, la endometriosis puede durar hasta después de la menopausia. Por lo general, se presenta en la adolescencia y su intensidad aumenta progresivamente a lo largo de los años.

Alrededor de 176 millones de mujeres en el mundo padecen endometriosis (7). Si bien en la Argentina no contamos con datos estadísticos oficiales que nos permitan conocer o estimar la prevalencia de esta patología en la población femenina, se cree que 1 millón de mujeres la padecen y la mayoría de ellas tienen entre 15 y 50 años. Además, entre el 30% y el 50% de mujeres infértiles de nuestro país lo son a causa de la endometriosis.

Es importante resaltar que la prevalencia de esta enfermedad puede incrementarse hasta el 40% en las mujeres que presentan problemas de infertilidad (8) y hasta el 50% en las mujeres que además presentan una dismenorrea moderada a severa (9). También existen casos aislados de mujeres posmenopáusicas y niñas prepúberes con anomalías uterinas que padecen esta enfermedad.

Para muchas mujeres, la endometriosis constituye un proceso crónico y recurrente, de forma que puede catalogarse como una enfermedad crónica e invalidante que afecta la calidad de vida de la mujer, desde sus relaciones hasta sus actividades diarias. El dolor puede aparecer antes, durante o después del período menstrual, durante la ovulación y en las relaciones sexuales. Otros síntomas incluyen fatiga, defecaciones dolorosas durante los períodos menstruales, dolor en la parte baja abdominal y espalda, diarrea y/o estreñimiento.

La endometriosis es la tercera causa de hospitalización ginecológica en los EE.UU. (10), sin embargo, continúa siendo una enfermedad subdiagnosticada debido principalmente al desconocimiento de esta patología, a la dificultad para detectarla en el examen pelviano y al hecho de que socialmente son “aceptados como normales” los dolores menstruales intensos (11). De esta forma, su diagnóstico se demora entre 7 y 12 años.

El diagnóstico solo se confirma con una cirugía laparoscópica o resonancia magnética nuclear, extrayendo el tejido ectópico y realizando la evaluación histopatológica. Un hecho que dificulta su diagnóstico y consecuente tratamiento es que en muchas pacientes es una enfermedad asintomática. Sin embargo, los síntomas más frecuentes por los cuales las mujeres llegan a la consulta son:

- Dolor pelviano severo durante la menstruación, tan fuerte que muchas veces no se puede asistir al trabajo, a la escuela o realizar las actividades diarias.
- Infertilidad.

Asimismo pueden presentarse:

- Sangrados anormales y entre períodos.
- Dispareunia.
- Sensibilidad a la insulina.
- Cansancio diario.
- Problemas gastrointestinales como diarrea, estreñimiento, náuseas.
- Infecciones recurrentes.
- Depresión.
- Puede ocasionar fibromialgia y fatiga crónica.

Los síntomas están relacionados con el sitio de implantación y la severidad de la enfermedad. De acuerdo con la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (12), de forma resumida, se clasifica la enfermedad en cuatro estadios:

- **Estadio I Mínima:** implantes aislados y sin adherencias.
- **Estadio II Leve:** implantes superficiales menores de 5 cm. Adheridos o diseminados sobre la superficie del peritoneo y ovarios.
- **Estadio III Moderada:** implantes múltiples super-

ficiales o invasivos. Adherencias alrededor de las trompas o periováricas, que pueden ser evidentes.

- **Estadio IV Severa:** implantes múltiples, superficiales y profundos que incluyen grandes endometriomas ováricos. Usualmente se observan adherencias membranosas extensas.

A su vez puede decirse que de acuerdo con cómo se presenta la enfermedad existen tres formas básicas:

- Endometriosis peritoneal superficial (tipo I).
- Endometriosis ovárica (tipo II).
- Endometriosis profunda (tipo III).

En la actualidad no se dispone de un tratamiento curativo, sin embargo, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno permiten controlar la afección en un número elevado de pacientes.

El objetivo del tratamiento actual es aliviar el dolor y reducir las lesiones, buscando mejorar la calidad de vida de las pacientes. El fundamento del tratamiento médico es que el endometrio ectópico responde a los esteroides ováricos de igual manera que el endometrio eutópico (13). Por lo tanto, siendo una enfermedad estrógeno-dependiente, el objetivo es disminuir los niveles de estrógeno, ya sea mediante el uso de anticonceptivos orales combinados, progestágenos, análogos de GnRH, o inhibidores de la aromatasa.

La terapia médica es efectiva para el tratamiento del dolor, pero no hay fármacos efectivos para la eliminación definitiva de las lesiones. Lo único que pueden conseguir los tratamientos medicamentosos es frenar de manera transitoria la progresión de la enfermedad; y en este sentido no existe ningún fármaco que sea superior a otro en cuanto a reducción de la extensión de las lesiones o al índice de recidivas tras el cese del tratamiento.

Otro factor epidemiológico importante para considerar es la elevada tasa de recurrencia que presenta esta patología, que puede llegar al 25% en los primeros 2 años e incrementarse al 40-50% a los 5 años luego de finalizados los tratamientos (14).

En general, se acepta que el tratamiento médico de elección debe ser el enfoque menos invasivo y que siendo eficaz a largo plazo, presente los mínimos riesgos posibles.

Por otra parte, es importante destacar que en un alto porcentaje de las pacientes, el tratamiento quirúrgico por sí mismo mejora las tasas de embarazos, sin necesidad de recurrir a técnicas de fertilización asistida (15,16).

Durante el 11º Congreso Mundial de Endometriosis realizado en Montpellier (Francia) en 2011, se llevó a cabo un Consenso sobre el manejo actual de la endometriosis (17) en el cual se sentaron las bases de los

protocolos a seguir de acuerdo con la edad, estilo de vida, equipamiento disponible, presencia o no de síntomas y demás características que pudieran presentar las pacientes. Asimismo se hace énfasis en la importancia de las asociaciones de pacientes en la contención mutua, en la mejora de la calidad de vida, el apoyo a las familias y en el aporte que hacen a los profesionales médicos en cuanto a la efectividad o no de los tratamientos que reciben.

En octubre de 2004 se fundó la Alianza Europea de Endometriosis (*European Endometriosis Alliance*, EEA), donde 19 representantes de once países europeos se reunieron durante dos días para elaborar un plan de acción a favor de las pacientes con endometriosis. Disponible en: (<http://endometriosis.org/news/support-awareness/european-endometriosis-alliance/>).

Los objetivos de las organizaciones son:

- Aumentar el conocimiento sobre la endometriosis, síntomas, efectos y tratamientos.
- Garantizar que todos los profesionales de la salud entiendan la enfermedad y, por tanto, den el tratamiento adecuado para sus pacientes.
- Garantizar que las pacientes tengan un diagnóstico oportuno, el cuidado apropiado y el apoyo necesario.
- Financiamiento para la investigación.

La EEA decretó también que la *Semana de la endometriosis* fuera la segunda semana del mes de marzo. Esta iniciativa tiempo después fue ampliada y desde hace dos años se considera al mes de **marzo: Mes de concientización de la endometriosis**, y ha comenzado a realizarse la *Marcha de un millón de mujeres por la endometriosis* que en esta oportunidad se llevará a cabo en distintas ciudades de nuestro país y del mundo el día 28.

El objetivo es tratar de concientizar a la población sobre esta patología y de este modo arribar al diagnóstico y tratamiento más temprano para evitar la diseminación de los implantes y adherencias y prevenir la posible infertilidad.

Algunos países de Europa llevan la delantera en cuanto a la toma de conciencia de la prevalencia de la endometriosis. En Dinamarca se han establecido directrices a nivel nacional desde 2002 para que las mujeres con esta enfermedad sean derivadas a uno de los dos centros nacionales, donde la necesaria experiencia quirúrgica esté disponible. Por otra parte, en el Senado italiano, el primer miembro europeo en reconocer la endometriosis como una “*enfermedad social*”, se fijó un plan nacional para dirigir los siguientes aspectos en relación con la endometriosis: tratamiento por especialistas dentro de las redes multidisciplinarias de excelencia; campañas de información para reducir el tiempo en los diagnósticos; desembolsos; registros nacionales para supervisar la epidemiología

y la eficacia de los tratamientos; apoyo; pensiones de invalidez y, por último, inversión en investigación (6).

Los fuertes dolores pelvianos que padecen muchas de las mujeres con endometriosis, además de afectar su vida social y familiar, han sido considerados también como los principales conductores de la pérdida de la productividad del trabajo (18). Aunque resulta difícil evaluar la eficiencia laboral, en algunos estudios mundiales se cuantificó el ausentismo y los resultados mostraron que cada mujer afectada perdió un promedio de 10,8 horas de trabajo semanal. Esto implicó casi el 60% de disminución en la productividad total y una pérdida en los costos anuales (por cada mujer empleada con endometriosis) que variaron entre de 208 U\$ en Nigeria a 23.712 U\$ en Italia (7).

De lo expuesto se desprende entonces que existe una urgente necesidad en todo el mundo de educar y apoyar a las pacientes con endometriosis y a sus familias y de sensibilizar a la comunidad para vencer la indiferencia sobre esta problemática.

Hoy en día existen cada vez más asociaciones en las capitales de casi todos los países del mundo, a la vez que existen asociaciones de pacientes en ciudades capitales de provincias o regiones. La Sociedad Argentina de Endometriosis (así como organizaciones de pacientes como las de Mendoza, Rosario y CABA) está comprometida a divulgar la enfermedad, realizando charlas abiertas a la comunidad, artículos, notas y reportajes en distintos medios de difusión.

Como profesionales miembros de SAEGRE, es nuestro compromiso colaborar en la propagación de esta información para lograr que se reduzca el tiempo de diagnóstico y tratamiento, fomentar la investigación y conseguir beneficios sociales para las pacientes con endometriosis.

Referencias

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364:1789-1799.
2. Acien P, Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013;2013:242149.
3. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14:422-469.
4. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Vrachnis N, Lambrinouadaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286:99-103.
5. Hilaris GE, Payne CK, Osias J, Cannon W, Nezhat CR. Synchronous rectovaginal, urinary bladder, and pulmonary endometriosis. *JSLs*. 2005;9:78-82.

6. Bianconi L, Hummelshoj L, Coccia ME, Viganò P, Vittori G, Veit J, Music R, Tomassini A, d'Hooghe T. Recognizing endometriosis as a social disease: the European Union-encouraged Italian Senate approach. *Fertil Steril*. 2007;88:1285-1287.
7. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco NF, de Cicco NC, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96:366-373.
8. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1127:92-100.
9. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med*. 2003;21:243-254.
10. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003;30:1-19.
11. Shah DK, Moravek MB, Vahratian A, Dalton VK, Lebovic DI. Public perceptions of endometriosis: perspectives from both genders. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89:646-650.
12. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67:817-821.
13. Streuli I, de Ziegler D, Borghese B, Santulli P, Batteux F, Chapron C. New treatment strategies and emerging drugs in endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2012.
14. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15:441-461.
15. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD001398.
16. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, Barlow DH, Jacobson TZ. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD011031.
17. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28:1552-1568.
18. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, Simoons S. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod*. 2013;28:2677-2685.

Trabajo Original

Vitrificación de ovocitos en preservación de la fertilidad. La nueva tendencia

Oocyte vitrification in fertility preservation. The new trend

P. Nicotra Perssi*, A. Coscia, F. Ugozzoli Llugdar, V. Cerisola, S. Kopelman

Centro de Estudios en Genética y Reproducción, CEGyR, Buenos Aires, Argentina

E-mail*: pnicotra@cegyr.com

Resumen

Objetivos: describir el total de tratamientos de criopreservación de ovocitos por técnica de vitrificación realizados en CEGyR desde 2008 hasta la actualidad. Determinar causas, edad, ovocitos aspirados y ovocitos vitrificados de las pacientes que realizaron la técnica.

Diseño: descriptivo, retrospectivo.

Materiales y métodos: se analizaron las historias clínicas de todas las pacientes que realizaron criopreservación de ovocitos por técnica de vitrificación desde noviembre de 2008 a junio de 2014 en CEGyR. Se excluyeron aquellas que no recuperaron ovocitos metafase II (MII) luego de la aspiración folicular.

Resultados: se realizaron 145 tratamientos de criopreservación de ovocitos por técnica de vitrificación. Las causas que motivaron a realizar los tratamientos fueron: el 75,1% por maternidad diferida; el 16,5% por causas oncológicas; el 4,8% por incapacidad masculina de obtener la muestra de semen; el 2,7% por ovocitos remanentes de un ICSI, y el 0,6% por riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. El promedio de edad encontrado fue de 36,6 años. El número promedio de ovocitos aspirados y vitrificados por paciente fue de 11,2 (1-48 ovocitos) y 8,2 (1-25 ovocitos MII), respectivamente.

Conclusiones: determinamos que la causa más frecuente de vitrificación de ovocitos en nuestra Institución fue electiva, motivada por el deseo de postergar la maternidad. Segunda en frecuencia fue la vitrificación por razones oncológicas, que asumimos se vio incrementada en el último año debido a la concientización de oncólogos y pacientes, y al éxito de los tratamientos oncológicos en aumentar la sobrevida.

Palabras clave: criopreservación, vitrificación, ovocitos.

Abstract

Objectives: To describe number of cases of oocyte cryopreservation per vitrification technique in CEGyR since 2008 to the present. To determine cause, age, aspirated oocytes and vitrified oocytes per patient.

Design: Retrospective descriptive.

Materials and methods: We analysed medical

records. All the patients undergoing oocyte cryopreservation by vitrification technique from November 2008 to June 2014 at our institution were included. We excluded those who did not recover oocytes metaphase II (MII) after follicular aspiration.

Results: 145 cases of oocyte cryopreservation by vitrification were performed. Among the causes for which cryopreservation was performed 75.1% deferred maternity, oncology causes 16.5%, 4.8% for male inability to obtain the semen sample, 2.7% remnants of ICSI oocytes, and 0.6% risk of hyperstimulation ovarian syndrome. The average age was 36.6 years. The average number of aspirated oocytes and vitrified per patient was 11.3 (1-48 oocytes) and 8.2 (1-25 MII oocytes) respectively.

Conclusions: We determined that the most common cause of oocyte vitrification in our institution was elective, motivated by the desire to delay childbearing. Second in frequency was vitrification for oncological reasons; we assume that this indication increased in the last year due to the awareness of oncologists and patients, and due to the success in increasing survival of oncology treatments.

Keywords: cryopreservation, oocyte, vitrification.

Introducción

La preservación de la fertilidad es un área emergente y de gran crecimiento en Medicina Reproductiva, la cual interviene en la conservación de gametas, embriones o tejido ovárico, para proteger el potencial reproductivo en mujeres que por diferentes causas lo requieran (1).

La criopreservación es el proceso mediante el cual células o tejidos son congelados a temperaturas bajo cero grado. De esta manera pueden congelarse células por tiempo indefinido preservando las estructuras biológicas y llevando el metabolismo a un estado latente.

El fundamento de esta técnica data desde principios de la civilización. Sin embargo, su aplicación no se hizo realidad hasta mediados del siglo XX, cuando con el descubrimiento de los crioprotectores en la dé-

cada de los cuarenta se logró minimizar el daño espermático. La técnica utilizada en un primer momento fue la congelación lenta, con la cual tanto la supervivencia ovocitaria como las tasas de fertilización y las tasas de embarazo eran bajas; la principal desventaja era el daño que ocasionaba en las células la formación de cristales de hielo (2). Durante los últimos años, los protocolos de criopreservación de embriones y ovocitos evolucionaron hacia la vitrificación, una alternativa rápida y simple descripta por Rall y Fahy en 1985 (3).

El fundamento de la vitrificación consiste en someter a las células a soluciones altamente concentradas en solutos, de manera que se favorezca la deshidratación de la célula y el ingreso del crioprotector antes de que el proceso de congelación se haya iniciado. Los crioprotectores pasan de un estado líquido a otro no estructurado, conocido como estado vítreo. Para lograr el estado vítreo, además de elevar la viscosidad de la solución, se requiere alta velocidad de enfriamiento de -15.000 a -30.000 °C por minuto. Las células son deshidratadas en pocos minutos (un máximo de 15 minutos) y luego transferidas en un volumen mínimo de medio (menor 0,1 u/l) desde la temperatura ambiente directamente a -196 °C del nitrógeno líquido. Este proceso, a diferencia del congelamiento lento, es ultrarrápido y no requiere de sofisticados equipos para un descenso programado de la temperatura. Kuwayama fue quien perfeccionó la técnica de vitrificación por Cryotop y revolucionó los principios del congelamiento (4).

La introducción de la vitrificación de ovocitos en los tratamientos de reproducción asistida se ha establecido como un método válido con resultados similares a los obtenidos con ovocitos en frescos (5,6). De esta manera se abre un amplio campo de acción, donde las principales aplicaciones de la técnica se dirigen a mujeres que postergan su maternidad, a pacientes oncológicas que requieran tratamiento quimio o radioterápico, y a aquellas que por alguna condición médica puedan desarrollar una falla ovárica prematura (1).

Objetivos

El objetivo de este trabajo es describir el total de tratamientos de criopreservación de ovocitos por técnica de vitrificación en CEGyR desde 2008 hasta la actualidad.

Determinar causas, edad, ovocitos aspirados y ovocitos vitrificados de las pacientes que realizaron la técnica.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, donde se incluyeron todas las pacientes que realizaron criopreservación de ovocitos por técnica de vitrificación

desde noviembre de 2008 hasta junio de 2014 en nuestra institución, CEGyR.

Se excluyeron aquellas que no recuperaron ovocitos metafase II (MII) luego de la aspiración folicular.

III: ovocitos donde se evidenció salida del primer corpúsculo polar.

Resultados

Se incluyeron 145 pacientes, que corresponden al 2,5% del total de tratamientos de alta complejidad que se realizan en nuestra institución durante ese período de tiempo. El promedio de edad de las pacientes fue de 36,6 años (23-43 años). El número promedio de ovocitos aspirados y vitrificados por paciente fue de 11,3 (1-48 ovocitos) y 8,2 (1-25 ovocitos MII), respectivamente.

Dentro de las causas de criopreservación, el 75,1% se realizó por maternidad diferida (109 pacientes); el 16,5% por causas oncológicas (24 pacientes); el 4,8% por incapacidad masculina de obtener la muestra de semen (7 pacientes); el 2,7% por ovocitos remanentes de un ICSI (4 pacientes), y el 0,6% (1 paciente) por riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (**GRÁFICO 1**).

En el último año se realizó el 34% del total de los procedimientos de preservación de la fertilidad, y el 55% de los tratamientos de criopreservación por causa oncológica.

Discusión

La criopreservación es un método que se utiliza para proteger el potencial reproductivo de mujeres en edad fértil. Es un proceso mediante el cual las células o tejidos son congelados a muy bajas temperaturas para disminuir sus funciones vitales y poder mantenerlos en estas condiciones hasta su futuro uso.

En 1953 se reportó el primer nacimiento con espermatozoides congelados (7) y en 1986, el primer nacido vivo de ovocitos criopreservados (8).

Existen pocos trabajos controlados aleatorizados en la literatura que comparen resultados clínicos de ciclos FIV/ICSI con ovocitos frescos *versus* vitrificados (5,9-12).

La tasa de sobrevivencia posdescongelación reportada es del 90-97%; la tasa de fertilización, del 71-79%; la tasa de implantación, del 17-41%; la tasa de embarazo clínico por transferencia, del 36-61% y la tasa de embarazo clínico por ciclo del 4,5 y 12%. Si bien los autores no encontraron diferencias significativas respecto a la utilización de ovocitos frescos en ciclos de FIV/ICSI de pacientes jóvenes, los resultados no pueden extrapolarse a la población general por su limitado número.

Es útil en estos casos tener en cuenta los resultados de estudios observacionales. El trabajo de mayor

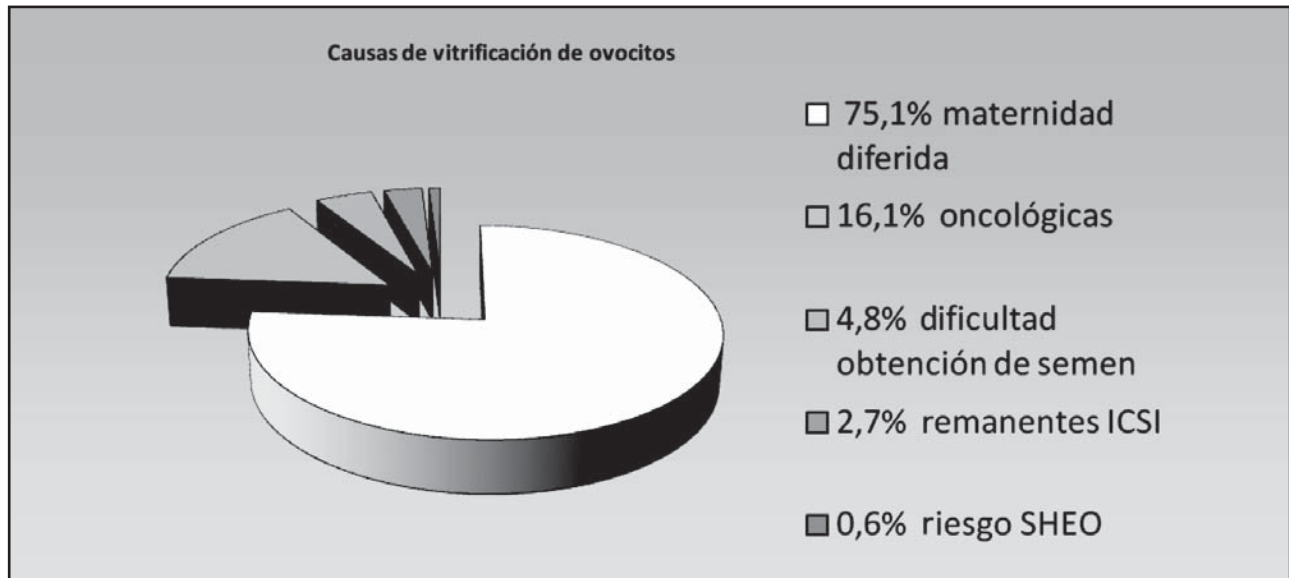


FIGURA 1. Causas de congelación de ovocitos por técnicas de vitrificación.

tamaño muestral, publicado por Borini (13), que utilizó protocolo de congelación lenta, demostró tasas de éxito significativamente superiores utilizando ovocitos frescos respecto a los congelados. La tasa de sobrevida fue del 55,8%; la tasa de fertilización, del 72,5% vs. 78,3%; la tasa de implantación del 10,1% vs. 15,4%; la tasa de embarazo clínico por transferencia, del 17% vs. 17,9% y la tasa de recién nacido vivo por transferencia, del 11,6% y 21,6%.

Es indispensable asesorar sobre el impacto de la edad en el éxito del procedimiento. Los resultados de criopreservación de ovocitos tanto por congelación lenta como por vitrificación declinan con el paso de los años. Por lo tanto, la edad es un dato de suma importancia para tener en cuenta en el momento del asesoramiento a la paciente que consulta por preservación de fertilidad. El punto de corte superior como límite para realizar la vitrificación de ovocitos es un tema de amplia controversia en la literatura y en las diferentes sociedades científicas en el mundo. Tanto la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) como la Europea (ESHRE) (14) toman como límite más adecuado los 38 años de edad, asegurando un buen resultado reproductivo. Otros autores (15) opinan que no se debería poner una edad como límite superior, ya que se ha demostrado que hasta los 42 años se han logrado nacidos vivos con el descongelamiento de ovocitos, sin embargo, estos mismos autores publican que la edad de 36 años es la que representa la tasa de embarazo más razonable. En nuestro trabajo la edad de las pacientes muchas veces excede lo recomendado internacionalmente.

Con respecto al tiempo de almacenamiento y su efecto en la sobrevida ovocitaria la literatura aún es limitada. Existe solo un estudio que no muestra diferencias

significativas en sobrevida, fertilización, clivaje, calidad embrionaria, implantación y tasa de recién nacido vivo luego de 4 años de almacenamiento (16).

Concordante con los datos publicados, las indicaciones médicas más frecuentes en nuestro estudio para la utilización de la técnica fueron: maternidad diferida (13); causas oncológicas (17); dificultad masculina en la obtención de la muestra de semen (18) y objeción en la criopreservación de embriones en estímulos con ovocitos excedentes (12). En cuanto a la vitrificación de ovocitos en pacientes oncológicas, esta representa una de las mejores opciones de preservación de fertilidad disponibles en la actualidad, siempre que la condición clínica de la paciente, el tiempo para iniciar el tratamiento oncológico y la reserva ovárica lo permitan (18).

Se estima que más del 10% de los cánceres se diagnostican en pacientes menores de 40 años de edad; este dato, asociado a la tendencia mundial de postergar la maternidad, da como resultado que muchas de estas pacientes no tengan hijos o aún no hayan completado sus deseos reproductivos. Por lo tanto, como se observa en el presente estudio, la vitrificación de ovocitos en pacientes oncológicas representa una de las principales indicaciones en nuestros días.

La criopreservación de ovocitos ha dejado de ser una técnica experimental con tasas de implantación y embarazo muy satisfactorias, pero se debe reconocer que las tasas de éxito no pueden extrapolarse a toda la población y cada institución debería realizar un asesoramiento individual a sus pacientes según sus limitaciones y condiciones clínicas particulares. Los mejores resultados se obtienen en población de donantes y en parejas infértiles por factor masculino. Es demasiado pronto para obtener conclusiones acerca de la incidencia de

riesgos de anomalías en el desarrollo de la descendencia. Futuros estudios aclararán dudas aún presentes.

Conclusiones

La vitrificación de ovocitos es la técnica actualmente utilizada para la preservación de la fertilidad. Tras la realización de 145 ciclos en los últimos seis años, determinamos que la causa más frecuente de vitrificación en la institución fue electiva, motivada por el deseo en las pacientes de postergar su maternidad. Segunda en frecuencia fue la vitrificación por razones oncológicas, que asumimos se vio incrementada en el último año debido a la concientización de oncólogos y pacientes, y al éxito de los tratamientos oncológicos en aumentar la sobrevida.

Acorde con las últimas publicaciones, no disponemos aún de suficiente información sobre embarazos logrados con ovocitos vitrificados, ya que pocas pacientes regresaron para realizar tratamientos con sus óvulos.

A pesar de lo recomendado por las diferentes Sociedades Científicas con respecto a la edad límite sugerida para congelar, existe en nuestra población el 33,7% de pacientes que superaron los 38 años de edad.

El aumento exponencial en los últimos meses sugiere un futuro prometedor de esta técnica.

Referencias

1. Cobo A, Garcia-Velasco J, Domingo J, Remohi J, Pellicer A. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? *Fertil Steril*. 2013;99(6):1485-94.
2. The Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril*. 2013;99(1):37-42.
3. Rall WF, et al. Ice free cryopreservation of mouse embryos at -196 C by vitrification. *Nature*. 1985;313:571-75.
4. Kuwayama M, et al. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocyte. *Reprod Biomed Online*. 2005;11(3):300-8.
5. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011;96:227-85.
6. Antinori M, et al. Cryotop vitrification of human oocyte results in high survival rate and healthy deliveries. *Reproductive Biomedicine Online*. 2007;14:72-9.
7. Sherman J. Synopsis of the use of frozen human semen since 1964: state of the art of human semen banking. *Fertil Steril*. 1973;24:397-412.
8. First baby born of frozen embryo. *New York Times*; April 11, 1984.
9. Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, Cuomo S, Ciampaglia W, Infante FE, et al. Efficiency of aseptic open vitrification and hermetical cryostorage of human oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2011;23:505-12.
10. Cobo A, Kuwayama M, Perez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohi J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril*. 2008;89:1657-64.
11. Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, et al. Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod*. 2010;25:66-73.
12. Cobo A, Meseguer M, Remohi J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod*. 2010;25:2239-46.
13. Borini A, Levi Setti PE, Anserini P, De Luca R, De Santis L, Porcu E, et al. Multicenter observational study on slow-cooling oocyte cryopreservation: clinical outcome. *Fertil Steril*. 2010;94:1662-8.
14. ESHRE Task Force on Ethics and Law, Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, Barri P, Diedrich K. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1231-7.
15. Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100(2):492-9.
16. Parmegiani L, Garello C, Granella F, Guidetti D, Bernardi S, Cognigni GE, et al. Long-term cryostorage does not adversely affect the outcome of oocyte thawing cycles. *Reprod Biomed Online*. 2009;19:374-9.
17. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:2917-31.
18. Virant-Klun I, Bacer-Kermavner L, Tomazevic T, Vrtacnik-Bokal E. Slow oocyte freezing and thawing in couples with no sperm or an insufficient number of sperm on the day of in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:19.

Actualizaciones

Estrés y resiliencia

Stress and resilience

Andrea Marquez Lopez Mato, Pablo Beretta, Tomás Maresca

Instituto de Psiquiatría Biológica Integral (IPBI). Larrea 1035, Buenos Aires. www.ipbi.com.ar

Resumen

El estrés es un mecanismo normal que logra mantener la homeostasis ante cualquier situación que implique desequilibrarla. Como tal, es indispensable para la vida. Se detallarán las vías neuroanatómicas, neurobiológicas y neuroquímicas que sostienen sus mecanismos. Se definirá carga alostática. Se describirá el significado del distrés, diferenciando el estrés agudo, el estrés crónico, el estrés postraumático, comparándolos con el desencadenante de otras patologías psiquiátricas. Se describirá el fenotipo vulnerable al estrés y aquel resiliente. Se darán las características de la resiliencia desde el nivel molecular al social. Resiliente es aquel capaz de enfrentar las crisis, resolverlas y salir favorecido.

Palabras clave: estrés, resiliencia, distrés, carga alostática, neurobiología, psiconeuroinmunoendocrinología.

Abstract

Stress is a regulatory mechanism in order to maintain homeostasis in front of any situation capable of challenging it. It is vital for life. The neurobiology, neuroanatomy and neurochemistry of the stress system are described. Good stress is contrary to distress, with differences regarding acute stress, chronic stress, posttraumatic stress, being also compared to other psychiatric diseases. Allostatic load will be described. Phenotypes of vulnerability to and resilience to will be described. Resilience will be explicated from a molecular to a social model. Resilient is a person that can affront stress, resolve it and is capable to grow with this.

Key words: stress, resiliency, distress, allostatic load, neurobiology, psychoneuroimmunoendocrinology.

Estrés y resiliencia

Historia e introducción

El estrés es un mecanismo normal de adaptación, sin el cual no existiría la vida en tanto esta es crecimiento, maduración y búsqueda de homeostasis. Como decía el gran Hans Selye: “sin estrés estaríamos muertos”. Nuestro organismo debe adaptarse permanentemente a situaciones de amenaza a una homeostasis que se supone debe ser mantenida. Se responde con nuevos equilibrios que configuran nuevas situaciones que des-

piertan y activan sistemas de cambio. La teoría del caos explica que en todos los sistemas dinámicos hay una dependencia sensible a las condiciones del estímulo inicial que siempre determina conductas inestables. El hombre no escapa a este paradigma de desequilibrio - respuesta adaptativa - nuevo desequilibrio - nueva adaptación. Somos sistemas fractales, como todo el resto del universo, y la eterna posibilidad de cambio determina los sistemas vivos. Tan es así que conocidos autores plantean la necesidad de cambiar el término de homeostasis por el de homeodinamia, que se corresponde más con fluctuación, cambio y equilibrio en permanente flujo.

Evolución del concepto

Una de las primeras descripciones que intentaron explicar lo que hoy entendemos por estrés pertenece a Eulemburg, cuando al definir en 1878 el concepto de psicotrauma, refería que el “choque psíquico”, manifestado con expresiones emocionales, provocaba una verdadera “conmoción de moléculas” del cerebro similar a los traumatismos mecánicos. De ahí la utilización de la misma palabra.

Pero el primer aporte sustancial a la teoría del estrés lo realiza Walter Cannon en 1929, al establecer el vínculo directo entre la actividad emocional y la función del sistema nervioso simpático cuando escribe la “Teoría emergente de la emoción”. Y es Hans Selye, en 1936, quien define el término estrés. Su primera contribución en los años anteriores fue simplemente reconocer que existía un sistema que nos preparaba para enfrentar adversidades. Más tarde, en 1930, en la universidad de McGill en Montreal comenzó a estudiar el efecto de varias hormonas en ratas y luego con distintos estímulos físicos como calor, frío o radiación. Las respuestas eran las mismas. Finalmente denominó al conjunto de estas respuestas como síndrome general de adaptación, que presentaba tres etapas: alarma, resistencia y, finalmente, agotamiento. Ya en 1936 publica en la revista *Nature* sus hallazgos y lo denomina estrés. Sugirió que en estas circunstancias, aparentemente diferentes, se daba una respuesta genérica común, una respuesta desagradable, y con esta idea nació la fisiología del estrés estableciéndose las bases del efecto de las tensiones. Supuso correctamente que esta

respuesta está mediada por la activación y la inhibición de un variable grupo de hormonas. El mismo autor, en 1974, diferencia estrés, como respuesta adaptativa fisiológica, de distrés, como respuesta desadaptativa patológica.

Estrés deriva del griego *stringere*, que significa provocar tensión. Selye, quien hablaba fluidamente siete idiomas, solicitó expresamente que no fuera traducido en ninguna lengua. Sin embargo, en el idioma español, algunos puristas prefieren denominarlo estrés y consecuentemente hablar de situaciones estresantes o estresoras, al referirse a aquellas condiciones capaces de provocarlo.

Más adelante veremos que a este equilibrio nuevo y normal, McEwen lo denominó *allostasis*.

En 1997, Gray describió distintos tipos de peligro –potencial, lejano y cercano– y los relacionó con el tipo de comportamiento y el sustrato nervioso que les corresponde. De esta manera, por ejemplo, frente a un peligro potencial, la respuesta será de evaluación del riesgo y de inhibición conductual. El sustrato neurológico de esta conducta es el *septum*, el hipocampo y la amígdala.

Por esa misma época, J. Mason, conceptualmente ubicado en las escuelas cognitivistas, cuestiona la validez de la inespecificidad del estímulo y plantea que el estímulo estresor debe ser inédito para desencadenar una activación del sistema. De esta forma, es el primero en proponer las características específicas del estresor, dependiente de la evaluación psicológica previa de cada individuo hacia este. Recalca que la evaluación emocional y simbólica es fundamental en la evaluación del estresor, que, entonces, no será el mismo para todos.

B. Bohus desarrolla un esquema integrador biológico-cognitivo y advierte que la respuesta depende, por un lado, de las características y de la duración de los estresores y, por el otro, de la posibilidad de predecir la situación. Hace principal hincapié en las estrategias de afrontamiento utilizadas según los sistemas biológicos involucrados y su estado en el momento de la respuesta.

El rango de respuesta planteado inicialmente por Cannon, diferenciando dos tipos de respuesta: *fight* o de lucha y *flight* o de huida, fue ampliado posteriormente por autores cognitivistas con dos nuevas categorías: *faint* o desmayo y *freeze* o parálisis.

Neuroanatomía del sistema de estrés

Los sistemas neuroanatómicos involucrados en la respuesta a una situación aversiva o probable desencadenante de estrés se ocupan primero de medir las características del estresor y deciden la respuesta de afrontamiento de acuerdo con la activación de circuitos pre o neoformados que incluyen fundamentalmente el pro-

cesamiento neurobiológico a la situación de amenaza, que presenta varios niveles. Hagamos un breve recorrido neuroanatómico de los estímulos.

Un estímulo percibido o captado por los sentidos arribará en primera instancia al tálamo. Desde allí el tálamo enviará algunas proyecciones al sistema límbico (amígdala) en forma directa y otras pasarán por la corteza antes de llegar al límbico, es decir, una vía indirecta pero necesaria porque la corteza aportará características de no familiaridad o amenaza. Sin embargo, la vía directa es más rápida y nos será útil para tener una activación más veloz del sistema de estrés aunque esta sea más primitiva. La vía directa utiliza vías noradrenérgicas provenientes del *locus coeruleus*. Ambas vías, la directa y la indirecta, transmiten su información al núcleo lateral de la amígdala, el cual los procesa y envía a otros núcleos del complejo amigdalino. Por otro lado, el hipocampo, otra estructura de vital importancia en el estrés, recibe información mucho más compleja porque ya fue procesada por cortezas asociativas como la prefrontal, cortezas de transición como la endorrinal y datos de la memoria a largo plazo. Desde el hipocampo volverá el estímulo a la corteza, a la amígdala y al núcleo paraventricular del hipotálamo (vía endocrina). De esta forma, vemos cómo la amígdala recibirá información primitiva desde el tálamo, información algo más elaborada desde la corteza e información muy compleja desde el hipocampo. Ya desde la amígdala entonces partirán eferencias al núcleo lateral del hipotálamo que activan el sistema simpático, al núcleo motor dorsal del vago activando el sistema parasimpático, al *locus coeruleus* activando la vía adrenérgica y, por último, al núcleo paraventricular del hipotálamo con las consecuentes modificaciones endocrinas.

Entonces, ante un estímulo:

- La recepción de miedo, amenaza o no familiaridad es cortical.
- El filtro cuantitativo es talámico.
- El procesamiento instintivo conductual es amigdalino.
- El procesamiento instintivo mnésico es hipocampal.
- El procesamiento defensivo autovivencial y cultural es orbitofrontal y singular.

La suma algebraica de todos los anteriores produce una reacción que activa distintos procesadores de respuesta que:

- En el núcleo parabranchial activa la respiración disneica.
- En los núcleos trigémino-faciales produce la expresión facial de miedo.
- En los núcleos estriados desencadena la respuesta de activación motora.

- En el hipotálamo lateral y sistema simpático favorece la hipertensión, taquicardia, sudoración, piloerección, midriasis.
- En el sistema parasimpático se traduce en diarrea, bradicardia, úlceras, micción imperiosa.

Si estos circuitos actúan y se relacionan normalmente, se modula la respuesta al estrés, logrando la adaptación y la posibilidad de decidir cambios adaptativos. Sin duda esta habilidad homeostática y regulatoria se pierde en el distrés o en el *burn out* y pueden ocurrir las siguientes alteraciones:

- Falla de filtro talámico de *inputs* por agotamiento.
- Falla de circuito hipocampo-amigdalino por falta de evocación de respuesta placentera a estímulos similares.
- Falla orbitaria por vivencias contra la ley gregaria.
- Fallas cingulares por la ansiedad.
- Fallas de circuito valorativo paralímbico.

Estas fallas no son patognomónicas ni unicauales. Pueden superponerse, desencadenarse una en otra o unirse para perpetuar la alteración.

Así, hay diversos sistemas de neurotransmisión involucrados en los circuitos neurofisiológicos de respuesta al estrés pero todos ellos parecen estar relacionados con ejes psico-neuro-inmuno-endocrinos específicos. Desarrollaremos cada uno de ellos, recordando que son mucho más que ejes del sistema endocrino. Es decir, que en todos ellos la modulación cortical es fundamental. Cuando hablamos de que la evaluación cognitiva, simbólica y emocional es determinante para reaccionar o no al estrés, es cuando entendemos que todos estos ejes se jerarquizan y valoran desde la corteza.

Sabemos que las mayores alteraciones endocrinas se encuentran en el eje adrenal con hipercortisolemia debido a alteraciones en receptores para glucocorticoides suprahipotalámicos. Hoy ya se conocen alteraciones génicas en componentes del eje adrenal que volverían más susceptibles a algunas personas a padecer depresión o trastornos de ansiedad desde la corteza cerebral.

Neuroquímica del estrés

Hay diversos neurotransmisores que están implicados tanto en el estrés crónico como en determinadas patologías relacionadas con el dolor, el estado de ánimo y la ansiedad, entre ellos la serotonina, la noradrenalina, la dopamina y los opioides.

La serotonina también está ligada al eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA), ya que estimula la liberación de hormona liberadora de corticotrofina en el núcleo paraventricular con el consecuente aumento de la liberación de adrenocorticotrofina por la hipófisis. Esto

significa que hay una importante y cercana relación entre el cortisol plasmático y el sistema serotoninérgico. No olvidemos que también hay una importante relación entre el sistema inmune y el eje HPA. Por otro lado, inversamente, una situación de estrés agudo provocará un aumento de serotonina ya que aumenta el *turnover* de este neurotransmisor al estimular la enzima limitante de este sistema: la triptófano hidroxilasa, responsable en generar serotonina a partir de triptófano. Curiosamente, cuando el estrés es prolongado se produce un efecto opuesto ya que los glucocorticoides crónicamente aumentados activan la enzima triptófano dioxigenasa, la cual activará la vía kinerunénica, vía que puede culminar en ácido quinolínico, producto neurotóxico por distintos mecanismos como la activación glutamatérgica, efectos apoptóticos directos y disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Esta vía es alternativa a la formación de serotonina, en detrimento de su síntesis.

La dificultad para adaptarse al estrés crónico puede ser explicada por alteraciones en el receptor 5HT1-A localizado en el núcleo del rafe y en el hipocampo. Ocurre bajo estas condiciones, y a través de la activación de receptores para mineralocorticoides, una disminución en la actividad de los receptores 5HT1-A. En contraste, los receptores 5HT2 son activados en situaciones de estrés crónico. Por último, los autorreceptores 5HT1-B son activados en esta condición. Insistimos, ante el estrés crónico se produce una disminución en el funcionamiento del sistema serotoninérgico, que es fundamental para el desarrollo de depresión o ansiedad.

El sistema noradrenérgico también es importante en el desarrollo, adaptación y patología relacionada con el estrés. Este sistema es principalmente regulado por un núcleo situado en el *tegmentum* dorsal del tronco encefálico: el *locus coeruleus*. Desde aquí parten eferencias hacia corteza, hipocampo, amígdala y el núcleo paraventricular del hipotálamo. Cuando se produce la activación aguda de este sistema, genera una amplia liberación de noradrenalina central que provoca un estado de alerta fundamental para la adaptación al estrés. Si el estímulo es prolongado, entonces se produce un aumento compensatorio en la síntesis y liberación de noradrenalina para que esta no disminuya y siga generando alarma. Sin embargo, cuando el estrés es crónico, la respuesta noradrenérgica cambia, ya que se alteraría el funcionamiento del *locus coeruleus* ante la dificultad de implementar estrategias de afrontamiento, lo que produce una disminución en la síntesis y liberación, asociada a la desesperanza aprendida.

El sistema nervioso autónomo es el otro sistema que no debemos olvidar en esta compleja activación. Desde el núcleo central de la amígdala se estimula el

hipotálamo tanto su núcleo paraventricular con la consecuente activación del sistema endocrino adrenal como el núcleo lateral, activando en este caso el sistema nervioso simpático. Esta activación es paralela, sin embargo, el sistema nervioso autónomo, en este caso el sistema simpático, es mucho más veloz que el sistema endocrino adrenal, aunque mucho menos duradero. Quien sostiene la respuesta catecolaminérgica al estrés es la médula suprarrenal, producto de la estimulación por parte del simpático, responsable de los síntomas físicos (taquicardia, hipertensión, etc.) del estrés agudo. Pero la respuesta crónica de estrés y sus consecuencias en el sistema nervioso central son responsabilidad del cortisol vía final del eje endocrino-adrenal.

En cuanto al sistema dopaminérgico, también está involucrado en el estrés como así también en patologías como la depresión. Hay dos vías de mayor importancia involucradas en el procesamiento de adaptación a situaciones de estrés que son la mesolímbica y la mesocortical. Ambas vías son activadas por el *locus coeruleus* y el sistema nervioso autónomo en estas situaciones. El estrés alteraría en mayor medida la síntesis y liberación de dopamina en la vía mesolímbica y como este sistema está relacionado con la activación de conductas dirigidas a un objetivo, motivación y circuito de recompensa, su inhibición conduce a falta de iniciativa e indiferencia emocional.

Otro sistema relevante en el estrés es el opioide. Es estimulado como molécula patrón por la morfina y sus respuestas mediadas por receptores, de los cuales los más investigados y caracterizados son el **mu**, el **delta** y el **kappa**. Es claro que este sistema modula en forma inhibitoria la neurotransmisión cerebral y una gran cantidad de receptores se expresan justamente en las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocortical relacionadas con los circuitos de recompensa. Las funciones del sistema opioide se dividen entre la regulación del dolor, respuestas al estrés, respiración y funciones endocrinas e inmunológicas. A nivel genómico hay tres genes responsables de los precursores de los péptidos opioides: la proopiomelanocortina, la proencefalina y la prodinorfina. En consecuencia, hay tres péptidos opioides de relevancia: las endorfinas, las encefalinas y las dinorfinas. Fundamentalmente el sistema opioide y el estrés están relacionados por el dolor, circunstancia estresante por se que pone en funcionamiento el sistema opioide. Esta relación entre dolor y estrés fue observada por médicos en la segunda guerra mundial cuando soldados heridos de gravedad no reportaban signos de dolor importante dentro de las primeras 24 h, y el dolor aumentaba considerablemente luego. Esto fue reproducido luego en laboratorios y se lo llamó entonces **analgesia inducida por estrés**. El estrés activa circuitos opioides endógenos

que inhiben las sensaciones dolorosas actuando a nivel medular, y también estimula la liberación de opioides periféricos como en la glándula adrenal y en los leucocitos. Hay una relación directamente proporcional entre el aumento de endorfinas y de ACTH, ambas derivadas de una misma molécula, la proopiomelanocortina, ante situaciones de estrés. Esto quiere decir que aunque no exista una situación nociceptiva de por medio pero sí de estrés, nos encontraremos ante un aumento de endorfinas.

La amplia distribución de receptores para encefalinas en el sistema límbico nos hace pensar en su participación en la mediación de la respuesta al estrés. El sistema opioide no solo disminuye las respuestas neuroendocrinas y autonómicas inducidas por el estrés, sino que además puede estimular estas respuestas en estados carentes de este. En respuesta al estrés se activan el receptor opioide kappa (KOR) y el MAPK p38 presentes en neuronas gabaérgicas del núcleo *accumbens*, corteza e hipocampo.

Las respuestas disfóricas al estrés son consecuencia de la activación de receptores opioides kappa. Experimentalmente, ratas tratadas con antagonistas del receptor kappa o bien mediante *knock out* de receptores kappa no responden aversivamente al estrés.

Psiconeuroinmunoendocrinología del estrés

Pasemos ahora a las alteraciones descriptas para los ejes psico-neuro-inmuno-endocrinos.

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal (C-L-H-H-A)

Es el eje más implicado en el estrés, considerando el verdadero sistema de respuesta al afrontamiento, al aprendizaje y a la conducta emocional. Ante la situación aversiva se activa:

- El C-L-H-H-A con hipersecreción de corticotrofina cuando la respuesta es depresiva, lo que produce ansiedad, disminución del apetito por reducción de formación de ácido clorhídrico y del vaciamiento gástrico, agresividad, disminución del sueño y del deseo sexual, e inmunosupresión.
- El C-L-H-H-A con hipersecreción de la hormona antidiurética o vasopresina cuando la respuesta es de hostilidad o agresión. Este tipo de respuesta predomina en el género masculino donde los núcleos productores de vasopresina son de mayor funcionalidad desde la vida intrauterina.

Dentro de este eje hay componentes fundamentales, como son:

La hormona liberadora de corticotrofina, que es el péptido principal mediador neuroendocrino de la respuesta hormonal y conductual al estrés. Hoy se conoce su localización tanto a nivel hipotalámico (núcleo

paraventricular), como extrahipotalámico (áreas límbicas relacionadas con estrés y emociones). Recordemos la existencia de receptores para hormona liberadora de corticotrofina en linfocitos con importante efecto a nivel sistémico. Estos linfocitos se comportan como verdaderos embajadores hipofisarios, con capacidad de producir adrenocorticotrofina, mas no de almacenarla, lo que repercute entonces en la función adrenal.

Entre los efectos fisiológicos de la hormona liberadora de corticotrofina se identifican muchas de las manifestaciones clínicas relacionadas con el estrés (y con la depresión endógena). Como mencionamos recién, incluyen efectos anorexígeno, ansiogénico, de disminución de la producción de ácido clorhídrico y del vaciamiento gástrico, de disminución de la conducta sexual y de la reproducción, de aumento de la agresión, de alteración de la actividad locomotora, de disminución del tiempo de sueño, de aumento de la utilización de catecolaminas, de inmunosupresión y de aumento de interleuquinas 1 (IL-1), 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (FNT).

Se han identificado dos receptores para la hormona liberadora de corticotrofina (rCRH-1 y rCRH-2) con diferentes tipos de efectos. El rCRH-1 es de mayor afinidad, está mayormente distribuido en áreas límbicas y potencia la respuesta del eje adrenal al estrés. El rCRH-2 tiene distribución predominantemente periférica y tiende a disminuir los niveles de adrenocorticotrofina y cortisol. Es posible que la fase de respuesta aguda ante el estrés esté vinculada con el rCRH-1 y que la etapa final de recuperación incluya efectos rCRH-2. Se están estudiando antagonistas de la hormona liberadora de corticotrofina como la aestresina y antalarmina predominantemente antagonistas rCRH-1 y la urocortina y antisauvignina-30 como antagonistas rCRH-2 con el objetivo de modular las respuestas al estrés desencadenada por la activación del eje adrenal.

Otro componente importante es la vasopresina, que actualmente se considera, junto con el cortisol, la principal hormona en la mediación de la respuesta al estrés. Su efecto sobre la regulación del eje CLHHA se produce, primero, a nivel de la hipófisis estimulando la liberación de adrenocorticotrofina pero también puede actuar a nivel hipotalámico potenciando la liberación de hormona liberadora de corticotrofina. Pero el rol más importante parece ser el de potenciar los efectos de esta hormona sobre la secreción de adrenocorticotrofina. El *feed-back* negativo de la secreción de corticoides también regula la secreción de vasopresina y de hormona liberadora de corticotrofina. Recordemos que la vasopresina u hormona antidiurética, además de sus funciones sobre el equilibrio hidroelectrolítico, potencia los efectos de la hormona liberadora de corticotrofina. Hoy se la considera una hormona de afrontamiento de la mis-

ma jerarquía que la hormona liberadora de corticotrofina. Entre ambas explican el afrontamiento diferencial depresógeno (hormona liberadora de corticotrofina) o agresivo (hormona antidiurética) al estrés. La liberación de vasopresina en ciertas condiciones fisiológicas como el estrés agudo está también atenuada por el *feed-back* negativo de los corticoesteroides circulantes, cualidad que se pierde en el estrés crónico. La vasopresina también influye sobre la memoria, la sensibilidad al dolor, los ritmos biológicos, el sueño REM y el balance hidroelectrolítico. Como describimos recientemente, explica el modelo de afrontamiento agresivo al estrés.

Más nuevo en su estudio pero también de compleja acción tenemos el factor natriurético atrial o atriopeptina. Es el principal inhibidor de la secreción de hormona liberadora de corticotrofina y vasopresina, anulando sus funciones ansiogénicas y depresógenas ante situaciones de estrés. Sin embargo, esta función se conoce desde hace poco tiempo. No sucede lo mismo con su acción en el balance hidroelectrolítico, que es clara desde hace años y similar a la que ejerce en otras especies. Fue aislado en 1981 por de Bold del atrium derecho e izquierdo del corazón, considerándose un diurético endógeno, un hipotensor y un inhibidor de la secreción de renina-aldosterona. De esta manera, contribuye al control, a corto y largo plazo, del balance hidroelectrolítico y de la tensión arterial, produce vasodilatación e inhibe la secreción de vasopresina. La inyección de extracto de tejido miocárdico atrial de ratas provoca importante diuresis y natriuresis. Las principales localizaciones del factor natriurético atrial comprenden miocitos, cóclea, córnea y neuronas del núcleo supraóptico y del núcleo paraventricular. Existe también evidencia de que la vasopresina induce la liberación de factor natriurético atrial. Las nuevas funciones neuroendocrinas descritas para este comprenden una acción inhibidora de adrenocorticotrofina y, consecuentemente, inhibición de cortisol, en respuesta a la hormona liberadora de corticotrofina, la de ser el factor de culminación del ataque de pánico, por inhibición de hormona liberadora de corticotrofina, *locus coeruleus* y broncodilatación, su posible intervención en la respuesta negativa al test de supresión con dexametasona en la depresión endógena y en el estrés crónico. Aclaremos aún mejor su acción ansiolítica. Ante cualquier situación nueva o no predecible, la activación autonómica provoca aumento de la frecuencia cardíaca, lo que desencadena el estímulo de la secreción de factor natriurético atrial, que a su vez provoca una inhibición sobre la hormona liberadora de corticotrofina y la vasopresina, con la consecuente disminución de la hiperactividad del eje límbico hipotálamo-hipófiso-adrenal (L-H-H-A). Así, el factor natriurético atrial sería, al menos en parte, un mecanismo endógeno para controlar la ansiedad.

Otro de los componentes clásicos de este eje es la dehidroepiandrosterona, que es el esteroide más abundante que se sintetiza en la capa reticular de las glándulas adrenales, las gónadas y el cerebro y que posee ritmo circadiano propio, inverso al del cortisol, con concentraciones mínimas por la mañana. Presenta efectos protectores a nivel cerebral (estimulación de la síntesis glial del factor neurotrófico o IGF-I, mecanismo antiapoptótico, neuroprotector y aumento del flujo cerebral), endocrinológico (suprarrenal y gonadal), inmunitario (antigluco corticoideo), cardiovascular (protector), metabólico (aumento de la glucemia por estimulación de la glucogenólisis, disminución del colesterol y de los triglicéridos), dermatológico (crecimiento piloso y seborrea) y sobre el tejido óseo (aumento de la densidad ósea). Por estos efectos, se considera que la dehidroepiandrosterona previene de los efectos de los corticoides en el estrés. Se han descrito valores disminuidos en el estrés agudo y variables en el estrés crónico y en depresión.

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso tiroideo

En la depresión endógena unipolar no se registran alteraciones en los niveles basales de hormonas tiroideas (aunque las curvas de hormona liberadora de tirotrófina/tirotrófina puedan arrojar repuestas patológicas), mientras que en el segundo se evidencia aumento de triyodotironina y ligera hiperactividad del eje tiroideo. Esto explicaría el *arousal* excesivo y la buena respuesta al propranolol de esta enfermedad.

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso prolactínico

Los valores de la prolactina son erráticos en la respuesta al estrés. Mientras en el estrés agudo se incrementan sus niveles, en el estrés crónico pueden continuar aumentando o no, según lo demuestran experiencias en profesionales expuestos a hablar en público. En el estrés postraumático los niveles de prolactina se detienen, pueden estar o no basalmente alterados pero no responden con el aumento esperado ante un nuevo estrés. En el estrés temprano se pueden condicionar hiperprolactinemias que persisten de por vida. Recordemos que además de sus funciones sobre la conducta sexual y maternal, la prolactina tiene efectos anaeróbicos, de crecimiento neuronal y modulación inmunológica. Estos son los más importantes por su afección a largo plazo en el estrés.

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso somatotrófico

La hormona de crecimiento puede estar alterada en su secreción en forma secundaria al aumento de hormona liberadora de corticotrofina, que aumenta la somatostatina y, por ende, inhibe el eje. Obviamente esto solo sucede en el estrés crónico.

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-gonadal

Los ejes gonadales se ven sumamente perturbados desde la regulación central de la hormona liberadora de hormona luteinizante, que está condicionada a perder su pulsatilidad. El típico ejemplo es la amenorrea por estrés.

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-inmunológico

Las alteraciones del sistema inmune comenzaron a ser estudiadas por Leonard a principios de los años 90, con una mayoría de esos estudios iniciales que demostraron una supresión de función inmune. Esto sería lógico si pensáramos, como lo hicieron en aquel momento, que el estatus hipercortisolémico del estrés crónico y luego en continuum de la depresión provocaría una inmunosupresión apelando a las capacidades inmunosupresoras de los glucocorticoides. Sin embargo, ya en 1995, gracias a estudios de Maes, se comienza a vislumbrar evidencia de una respuesta inmunológica adaptativa compleja, pero que en vez de ser supresora es inflamatoria, es decir, con activación del sistema inmune. Las dos situaciones son ciertas. En este caso es importante diferenciar estrés de depresión. Efectivamente es un continuum, es decir, en algún momento ese estrés se transformará en depresión, pero ¿qué sucede para pasar de un cuadro al otro? No está del todo claro pero hay dos datos que son importantes:

1) En el estrés crónico se produce inmunodepresión y esto acarrea la aparición de infecciones y enfermedades.

2) En algún momento del proceso estrés-depresión una parte del funcionamiento que se venía desarrollando hasta ese momento cambia (probablemente por el constante ataque de glucocorticoides al sistema nervioso central), se alteran los receptores para glucocorticoides suprahipotalámicos, se producirá entonces una inmunomodulación (ya no inmunosupresión) y a partir de aquí aparecerá entonces depresión. Creemos que este es el orden en que ocurre.

Por otro lado, es también importante marcar que si bien los glucocorticoides son potentes antiinflamatorios, no todas las citoquinas son inhibidas por los glucocorticoides. Por ejemplo, el factor estimulante de colonias macrófágicas (M-CSF) y el factor de crecimiento tumoral beta (TGF β) no son inhibidos y la IL-4 puede aumentar. Más aún, la expresión de receptores para citoquinas sufre un *up regulation* por glucocorticoides, por ejemplo, receptores para IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, INF γ y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Es muy probable que con el tiempo prolongado de exposición a glucocorticoides, así como se produce *down regulation* de receptores para factores liberadores de corticotrofina su-

prahipotalámicos, ocurra lo mismo con la respuesta inmunosupresora, lo que genera una desensibilización de estos esteroides sobre la inmunidad. Avancemos un poco más.

En los últimos 10 años, la atención se concentró en los inmunomoduladores y los inmunotransmisores, particularmente las citoquinas, tanto las inflamatorias como las antiinflamatorias. Las citoquinas transmiten información valiosa desde el sistema inmune periférico. Es importante remarcar en este punto que ciertos tratamientos con citoquinas proinflamatorias como el interferón- α provocan severos cuadros depresivos en aproximadamente el 50% de los tratados, lo que evidencia claramente una relación causal entre ambos sistemas. Las citoquinas median la información entre el sistema inmune y el sistema nervioso central, en parte se transportan a través de la barrera hematoencefálica y en parte estas citoquinas periféricas estimulan la microglía y astrocitos provocando la liberación de citoquinas in situ. Las citoquinas más importantes que actúan en el sistema nervioso central son la IL-1, IL-2, IL-6 y el TNF α . Tendremos un grupo de citoquinas proinflamatorias que están claramente activadas durante la depresión y otras antiinflamatorias que se encuentran disminuidas. Está recientemente demostrado que la secreción de citoquinas en el sistema nervioso central no solo estimula o inhibe el eje HPA, sino que además, y esto complejiza mucho más nuestro esquema, es estimulada por la secreción de neurotransmisores como la noradrenalina, la serotonina o la dopamina. Por ejemplo, el aumento de noradrenalina en el sistema nervioso central produce la liberación de IL-6, que es responsable de iniciar una cascada inmunológica con aumento de la liberación de IL-1, IL-2 y TNF α .

Proteínas de estrés

Conjuntamente con los mecanismos reparadores del ADN, las células tienen un sistema epigenético de reparación y mantenimiento de la integridad proteínica. Este sistema protege a la célula de diversas noxas ambientales como altas temperaturas, sustancias tóxicas, radiaciones, etc., sintetizando proteínas de estrés llamadas *heat stress proteins* (HSP o hsp). Este término proviene de las células sobrevivientes a altas temperaturas y su capacidad de síntesis de proteínas de 40 y 70 KDa, hsp40 y hsp70, respectivamente. Luego se hallaron otras familias de proteínas relacionadas con el sistema como las estrés90, estrés70, chaperonin60 y la ubiquitina.

Dejemos claro que la expresión de HSP está presente en pequeñas cantidades en todas las células bajo condiciones normales con la función de facilitar la síntesis proteica. Proteínas como la estrés70 además pueden reparar proteínas, romper agregados insolubles y guiar proteínas irreversiblemente dañadas al sistema

lisosomal de degradación. En condiciones de estrés, estas proteínas se unen a otras proteínas más vulnerables evitando su desnaturalización y formación de agregados insolubles. Es decir, si bien las proteínas de estrés son parte de la estrategia de la célula para protegerse del estrés, la sumatoria de todas las respuestas celulares debe tenerse en cuenta en el impacto sobre el organismo en su totalidad. Otro ejemplo de cómo un mecanismo citoprotector se puede volver citotóxico si escapa de control o de rango. Por otra parte, la inducción de la síntesis de proteínas de estrés puede cuantificar el grado de estrés del organismo.

Pasos en la respuesta al estrés

Los factores ambientales pueden ser estresores cuando provocan la activación de todo el circuito neuroanatómico ya descrito. Pero también pueden ser amortiguadores cuando inhiben el circuito por acción sobre circuitos paralímbicos de inhibición amigdalina (orbitofrontales o cingulares).

Es decir, que toda situación ocasionará una respuesta bioquímica que se traducirá en una respuesta conductual previo paso, como ya dijimos, por una evaluación simbólica (límbica) y cognitiva (cortical).

Recién después de este paso cognitivo y emocional se percibe el estrés y se activan los sistemas de aminoácidos rápidos, que al depender de canales iónicos provocan respuesta casi inmediata. Así, la primera respuesta al estresor desencadenará respuestas neuroquímicas de corto plazo.

Si el estímulo continúa en intensidad, frecuencia, repetición o incluso recuerdo o prolongación en fantasía, se activarán los sistemas de respuesta media, donde se involucran neurotransmisores clásicos.

Si el estímulo permanece sin extinguirse, recién en este último intento adaptativo, se activarán respuestas neurohormonales de largo plazo. Esto convertirá la memoria al estresor en larga, crónica o casi eterna.

Y en cualquiera de estas etapas se van a producir respuestas conductuales, emocionales y cognitivas en un marco de retroalimentación continua que permite reevaluaciones cognitivas y simbólicas nuevas ante los mismos o nuevos estresores reconocidos o asociados.

Sinteticemos esto con la **FIGURA 1**, tomada de C. Bonnet y C. Luchina.

Carga alostática

Bruce McEwen describe los mecanismos de adaptación que procuran la homeostasis, denominándolos allostasis. "Allo" significa 'variable' y enfatiza que los sistemas allostáticos tienden a la estabilidad del organismo a través de su modificación permanente. Como vimos antes, esto se logra por medio de un intrincado

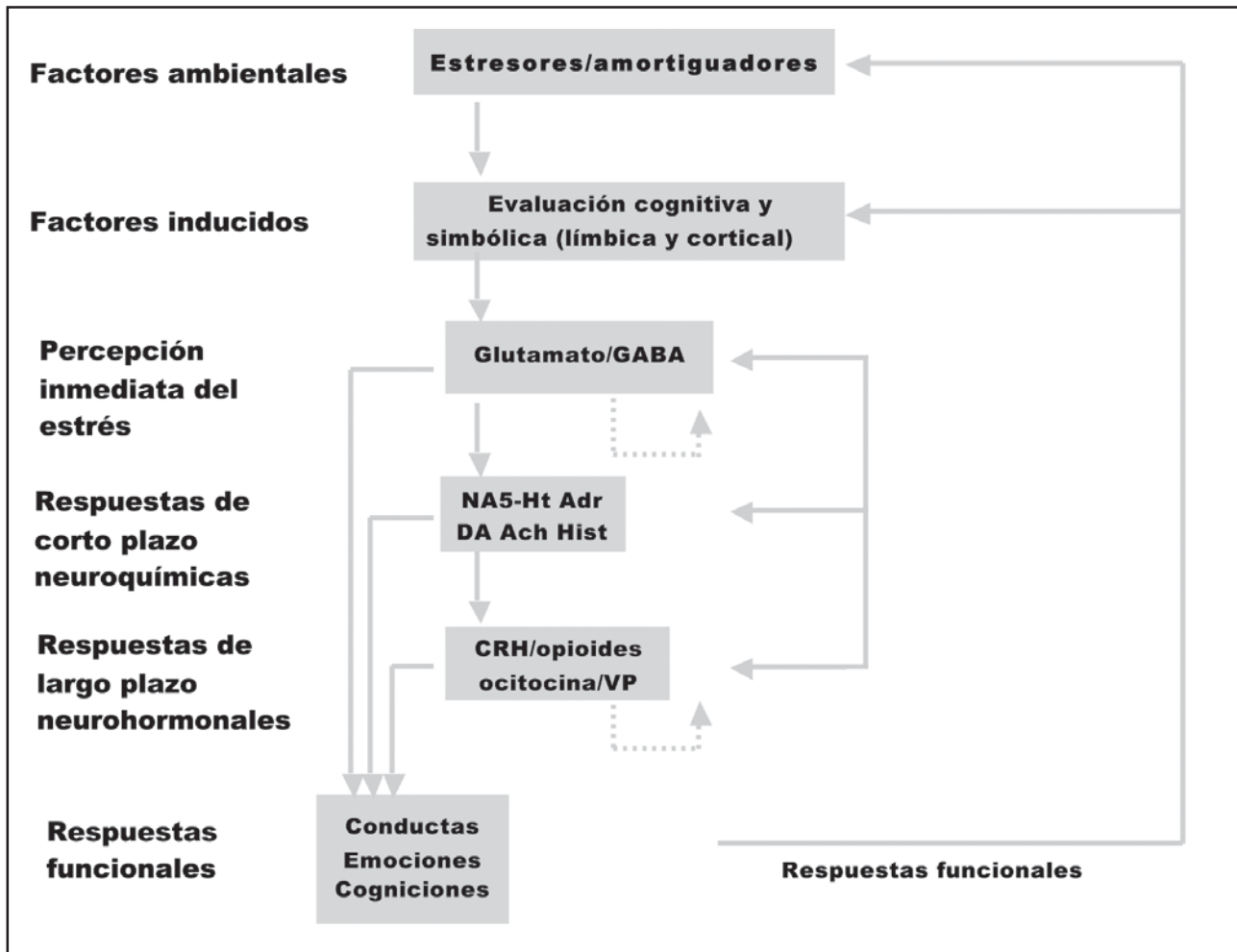


FIGURA 1. Respuesta al estrés.

y complejo sistema de organización entre el cerebro, el sistema endocrino y el sistema inmunológico. Es importante destacar que el mismo McEwen explica que allostasis no es solo la respuesta *fight or flight*, sino mantener el equilibrio en cualquier situación que se presente. Por ejemplo, levantarnos por la mañana requiere la activación de muchos sistemas en forma articulada, situación que logramos gracias a la allostasis. Su artículo primigenio en 1998 sobre los efectos protectores y deletéreos de los mediadores del estrés abrió una nueva perspectiva al hacernos entender que había consecuencias normales (e incluso benéficas del estrés y no solo malignas). Presenta el concepto de allostasis como la resultante de los procesos adaptativos, explicando que del interjuego puede quedar una carga o residuo. Cuando hay un mal funcionamiento de la allostasis por situaciones de estrés patológicas, entonces se denomina carga alostática. Es el desgaste de los sistemas neuroendocrinos que se produce tanto por una actividad extrema o demasiado baja, en respuesta a las tensiones y a la necesidad adaptativa. Esta sería la habilidad de adquirir estabilidad a través

del cambio. El precio por ese cambio, como enfatiza el autor, no es el mismo para todos. Así como no todas las personas reaccionan igual ante una situación estresante, tampoco todas las tensiones provocan la misma carga alostática. Por qué la allostasis se transforma en carga alostática en algunas personas y no en otras tiene causas probablemente genéticas.

Se describen cuatro tipos de carga alostática:

- La que está provocada por el estrés frecuente que causa una respuesta física inmediata.
- La respuesta normal al estrés aunque constante, cuyo resultado es una exposición prolongada a las hormonas del estrés (catecolaminas, adrenalina y noradrenalina y glucocorticoides).
- Cuando la respuesta física al estrés se prolonga en el tiempo.
- Cuando se produce una respuesta física inadecuada al estrés.

Desde una perspectiva clínica se comenzó a señalar un rumbo: nuestros mecanismos adaptativos son bá-

sicamente los mismos que hace millones de años. Las tensiones y amenazas de la vida moderna generan cambios que, aun cuando puedan permitir una razonable eficacia frente a las situaciones estresantes, pueden generar una deuda que, tarde o temprano, se pagará con salud. Es decir, cada situación que pone en juego la homeostasis tiene la probabilidad de dejar una carga residual llamada alostática que significa un peligro acechante para nuestra salud. En las necesidades de adaptarnos, producimos un desgaste en nuestros sistemas neuroendocrinos que se denomina carga alostática.

Distrés

Repitamos algunos conceptos para poder definir qué entendemos por distrés. El distrés tiene múltiples acepciones pero lo vamos a definir como un estado de estrés negativo en el cual la adaptación y el enfrentamiento a situaciones aversivas son fallidos para devolver al organismo a una situación de homeostasis o, como dijimos más arriba, de allostasis. El estrés no es siempre negativo, es más, a veces es útil para salir fortalecido de ciertas situaciones (eustrés). El distrés puede proceder tanto de fallas en el control del estrés agudo como en el crónico. Ahora bien, es importante que sepamos, al menos en parte, el motivo por el cual podemos pasar desde una situación de estrés a una de distrés. La transición depende de ciertos factores, como la duración e intensidad del estresor, la predictibilidad y la posibilidad de control. El distrés o estrés negativo puede ser de corto o largo plazo, causará ansiedad, irritabilidad, dificultades psicosociales y puede ser el inicio de distintas enfermedades tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Por ejemplo, el nacimiento de un hijo representará una situación de eustrés (estrés positivo) en la mayoría de los casos; la muerte de un ser querido también desencadenará un estrés pero en este caso seguramente será negativo (distrés). Por supuesto que esto también dependerá de la vulnerabilidad genética y de las experiencias y aprendizajes tempranos.

Estrés y neurodesarrollo

Este tema es fundamental ya que permite explicar la endogenización de las vivencias reactivas. El rol del estrés sobre los procesos del neurodesarrollo, tanto en la vida prenatal como posnatal, ha sido esclarecido a través de cientos de trabajos de investigación aunque algunos aspectos permanecen sin dilucidar. Sabemos que en el bulbo olfatorio, en el área CA3 del hipocampo y cerebelo existe neurogénesis en la vida posnatal dado que se encuentran células en estado premitótico. De igual forma, continúan en la etapa posnatal procesos de gliogénesis cerebral, donde los factores de crecimiento neuronales y gliales juegan un rol fundamental en los mecanismos de resiliencia celular.

Así todas aquellas experiencias vitales, fundamentalmente tempranas, vividas como factores estresantes ya sean de carácter real y objetivable (afecciones sistémicas, mal nutrición, catástrofes, etc.) o vivencias menos objetivables (traumas psicológicos, conflictos fantaseados, etc.), interactúan biológicamente produciendo lesión funcional. Sin importar el tipo de experiencia, mientras esta sea evaluada por el individuo como estresante, mostrarán una interacción con otros factores concomitantes (genéticos, biológicos, ambientales, psicológicos, socioculturales). Según las características de dicha interacción, se determinarán en primera instancia trazas y modelos de respuestas biológicas. De esta forma, el procesamiento individual ante los estímulos estará íntimamente relacionado con dichas trazas biológicas, dando como resultante los diferentes patrones de afrontamiento al estrés.

Los trabajos realizados con pacientes que sufrieron abuso o maltrato infantil (incluyendo aquí no solo la agresión, sino también el abandono) muestran que esos individuos presentan vulnerabilidad a la depresión, trastornos de ansiedad y menor capacidad de respuesta a factores estresantes en la edad adulta. Esto pone de manifiesto la influencia de las experiencias tempranas sobre las respuestas conductuales futuras, tanto normales como patológicas.

En la **FIGURA 2**, tomada de pioneros trabajos de Hein y Nemeroff, se simplifica la interacción entre los aspectos biológicos, psicológicos tempranos y conductuales, siendo el eje adrenal y la corteza hipocámpal los sitios de mayor repercusión (y a la vez los más estudiados) en la respuesta al estrés.

Como decimos siempre en nuestras conferencias, este gráfico representa, a nuestro criterio, el mejor correlato psiconeuroendocrino de las series complementarias freudianas.

Recordemos, en forma muy simplista, que la primera serie culminaba en lo genético. La segunda relacionaba esto con las vivencias infantiles reales o fantaseadas dejando una “disposición” o desarrollo (que traduciríamos como vulnerabilidad) y la tercera era la relación entre las situaciones actuales y esta predisposición.

Repitamos que el fenotipo vulnerable tiene entonces hiperactividad límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal, hipertono noradrenérgico, aumento de los fenómenos de neurotoxicidad y disminución de los fenómenos de neurogénesis. Los cambios conductuales incluyen depresión, ansiedad, trastornos de personalidad o enfermedades psicosomáticas, entre otros.

Es decir, que el estrés crónico sobre el *background* genético altera la expresión en el hipocampo de diversas moléculas. Así, el crecimiento neuronal se ve afectado por la disminución del factor neurotrófico

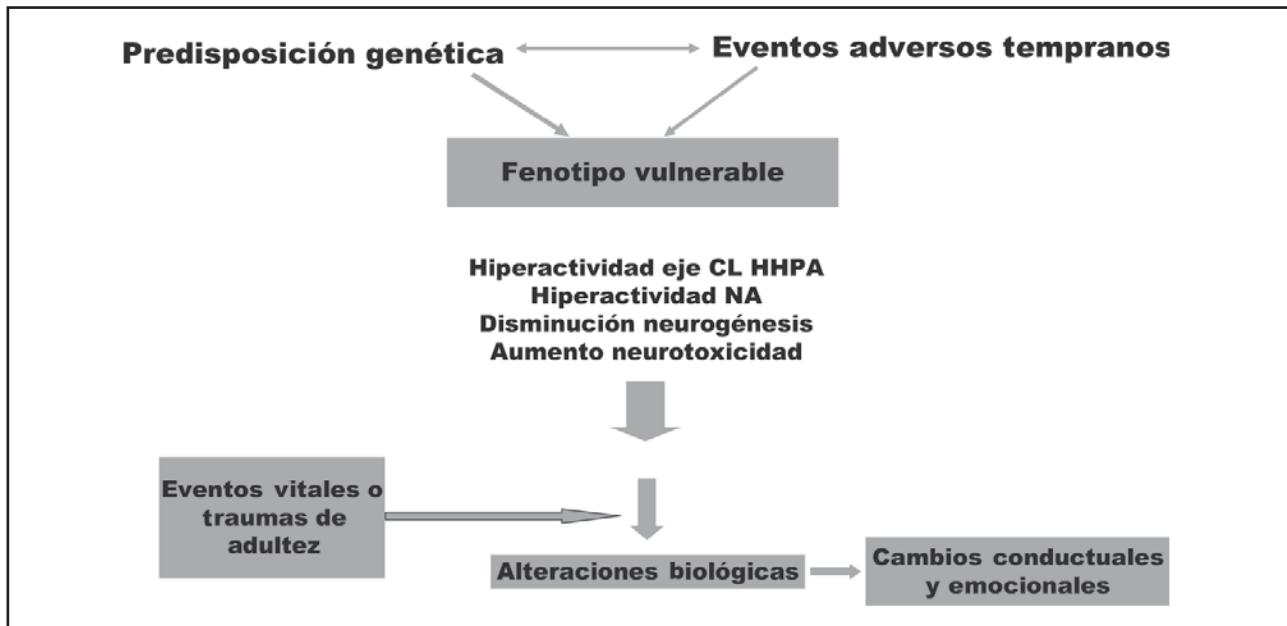


FIGURA 2. Interacción entre los aspectos biológicos, psicológicos tempranos y conductuales en la respuesta al estrés.

derivado del cerebro, del factor de crecimiento neuronal, de la proteína G subunidad alfa Q (GNAQ), de la quinasa de tipo CDC (CLK1), de las moléculas de adhesión celular neuronal (NCAM) y de la M6a, entre otras. También disminuyen las sinapsis por disminución de la expresión genética de la sinapsina, y disminuyen factores transcripcionales por disminución de la proteína de unión al elemento de respuesta a cAMP (CREB) y MAK2. Las neurotransmisiones se ven afectadas por disminución de la expresión de 5HT1A y GABA. La inmunidad también se ve afectada al alterarse la expresión genética para IL-1b y TNF. Todo esto se resume en disminución de la neurogénesis, de la formación de espinas dendríticas y de la potenciación a largo plazo.

Debemos tener en cuenta que disponer de un genotipo vulnerable que nos lleve a responder a las crisis con distrés puede obedecer a que el individuo nació con predisposición genética a ello o lo adquirió a causa de eventos adversos tempranos, experiencias infantiles patógenas que pudieron influenciar sobre la manera en que se configuró la modulación del sistema nervioso central en los primeros tres años de vida, que son los años de mielinización activa.

En otras palabras, ya sea por genética o por adquisición se puede tener un modo vulnerable de respuesta al estrés que conduce a vivir en hiperalerta, con disminución de la neurogénesis y aumento de la neurotoxicidad. Es decir, vivir con una discapacidad para enfrentar los eventos vitales o traumas de la adultez, produciendo entonces cambios conductuales o emocionales, depresión, enfermedad psicosomática o trastorno de personalidad.

Vulnerabilidad genética

No está claro aún cuáles son los genes implicados en las respuestas al estrés, sin embargo, los más estudiados hasta la actualidad, son: GR, MR, FKBP5, CRH1, GABA A6, OPRM1, MAO, SERT, COMT, TPH2.

Vulnerabilidad de experiencias tempranas

De entre las investigaciones que han estudiado los eventos adversos tempranos, el mejor ejemplo quizás sea el trabajo de Schultz. Según este autor, hay evidencia traumática temprana en ratones concebidos por un método de fertilización in vitro. Tenían más dificultades para retener la información espacial, resultantes de que la fecundación en el laboratorio podría modificar ciertas funciones del hipocampo, viéndose particularmente afectadas sus conexiones con zonas corticales y alterándose la respuesta emocional de miedo y la agresividad. Al no tener aversión, al no experimentar miedo, disminuye la capacidad de supervivencia. Obviamente no pretendemos extrapolar esto a seres humanos. Una mujer que se somete a tratamientos de fertilización para poder tener un hijo sufre con creces, cuidando al niño luego de su nacimiento, las zonas corticales y amígdalo-corticales que puedan estar dañadas.

Es importante la densidad y proporción de los receptores cerebrales para mineralocorticoides y glucocorticoides ya que definen la acción que ejercerán los glucocorticoides en el cerebro influyendo en la reactividad individual al estrés y en la actividad del eje adrenal. Por otro lado, la relación entre estos receptores parecería estar determinada genéticamente, sin embargo, es "ajutable" según las experiencias vividas. Es por esta razón que

algunas experiencias tempranas pueden influir en la organización del eje adrenal y en cómo será activado ante situaciones estresantes en la adultez. Veamos un ejemplo: se ha realizado el siguiente experimento en ratas: se presentan dos grupos de neonatos con sus respectivas madres; un grupo de neonatos es separado de sus madres durante cortos períodos de tiempo cada día, el otro grupo es separado de sus madres por períodos más prolongados. En el primer caso, cuando se los vuelve a colocar junto a sus madres se produce un mayor cuidado y apego materno con mayor estimulación sensorial. Se ve en este grupo que en su adultez la reactividad adrenal es menor ante una situación estresante, esto debido a que la manipulación temprana produce un aumento en la expresión de receptores para glucocorticoides hipocampales, lo que aumenta la sensibilidad a estos, con el consecuente aumento de la acción inhibitoria de los glucocorticoides sobre el eje. En el segundo grupo, a diferencia del primero, los receptores para glucocorticoides disminuyen porque el aumento en el tiempo de separación produce mayores niveles de cortisol en ese lapso. Consecuentemente habrá una menor posibilidad de inhibición del eje adrenal con mayores niveles de corticosteroides durante la vida adulta y mayor respuesta adrenal –en cantidad y tiempo– ante situaciones de estrés.

Psiconeuroinmunoendocrinología del estrés agudo y crónico

Ya hemos dicho que el comportamiento del eje adrenal frente al estrés crónico es homologable al encontrado en las depresiones. A partir del hallazgo de hipercortisolemia y de aumento de la excreción urinaria de cortisol en pacientes con depresión endógena y en estrés crónico, se infirió una hiperactividad del eje adrenal en estas patologías, que se confirma en la respuesta de no supresión en el test de supresión con dexametasona.

En el estrés crónico hay aumento de hormona liberadora de corticotrofina y subsensibilidad de receptores centrales para glucocorticoides.

En sentido opuesto, en el estrés agudo se puede observar que biológicamente sus respuestas son muchas veces opuestas. El estrés agudo y el estrés postraumático tienen otra expresión biológica.

Sostenemos hace mucho que el estrés postraumático es, en sentido amplio, un estrés agudo que cognitiva y biológicamente es vivido en forma crónica.

Los pacientes con estrés agudo o postraumático tienen niveles bajos de cortisol e hiperrespuesta al test de supresión con dexametasona (TSD súper supresor), lo que sugiere un grado máximo de inhibición del eje. Este patrón secretorio es similar al hallado en algunos subtipos poco frecuentes de depresión como son la estacional y la atípica y también en el síndrome de fatiga crónica.

Consignamos las diferencias básicas de respuesta del eje adrenal en la **FIGURA 3:**

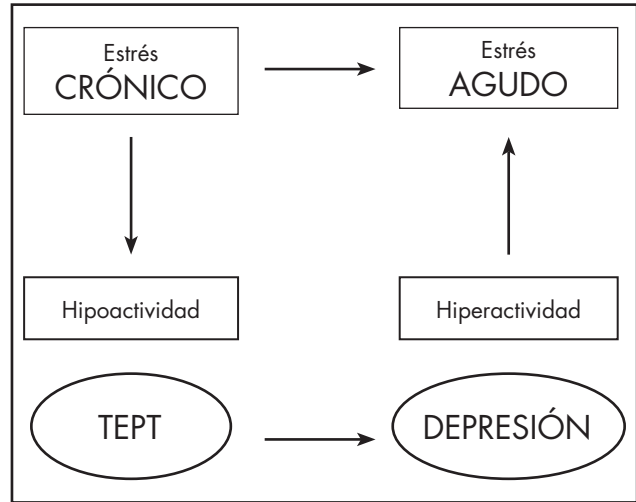


FIGURA 3. Diferencia de respuesta del eje adrenal al estrés.

Hay autores que suponen que la hipocortisolemia del estrés postraumático es consecuencia de una adaptación crónica. Sugieren que en el momento del estrés agudo, imprevisto y catastrófico, hubo un primer momento de aumento brusco de cortisol que significó una retroalimentación importante con bloqueo de receptores centrales. Sin embargo, estudios recientes con pacientes ingresados a salas de emergencias en el momento del trauma muestran desde el inicio una disminución del cortisol libre urinario. Tal vez la respuesta primera del eje al trauma determine quién va a desarrollar estrés postraumático y quién no, dado que no todos los sujetos expuestos a catástrofes desarrollan la enfermedad.

En conclusión, tanto la depresión como el estrés postraumático pueden presentar alteraciones opuestas en afinidad o número de receptores de glucocorticoides hipocampales. Sin embargo, ambos trastornos presentan atrofia hipocampal. La atrofia hipocampal con hipocortisolismo puede deberse al efecto tóxico de los elevados niveles de cortisol en el momento del trauma, asociado a la vulnerabilidad del hipocampo por el aumento de la función (**TABLA 1, TABLA 2**).

En el trastorno por estrés postraumático, los síntomas de ansiedad aparecen luego de haber vivido un evento traumático severo e inusual (guerra, abuso sexual, secuestro, accidente, asalto, inundación, etc.) que pone en peligro la propia vida o la de un congénere.

Los síntomas más frecuentes son: recuerdos y/o sueños vívidos relacionados con el evento traumático, cambios del humor, estados de alerta (hipervigilancia), irritabilidad, insomnio y conductas tendientes a evitar estímulos asociados al evento. La anterior reacción al estrés

Tipo de ESTRÉS	Similitudes con	Cortisol	Test supresión a dexametasona	Test CRH/ACTH
Crónico	Trastorno depresivo	↑	No supresor	↓
Agudo	Trastorno de estrés postraumático	↓	Hipersupresor	↓

TABLA 1. Comparación del estrés con otros trastornos.

Tipo de ESTRÉS	rCRH linfocitarios	PRL	Test TRH/TSH	DHEA	Inmunidad
Crónico	↓	Normal o ↑	Normal o chata	Normal	TH 1
Agudo	↓		Hiperrespuesta	↓	TH 2

TABLA 2. Evaluación bioquímica del tipo de estrés.

puede resolverse en los próximos tres meses (la mitad de los casos), mientras en otros tiende a cronificarse e incluso a tornarse severa (trastorno de ansiedad atípico). La mayoría de los síntomas se resuelven al cabo de 2 años.

Conclusiones sobre el estrés

La palabra estrés se ha convertido en un vocablo habitual en nuestras sociedades actualmente. Hace algunos años se hacía referencia a este estado como estar nervioso o tal vez estar superado. Hoy simplificamos todas estas expresiones como estar estresado. Sin embargo, esta simplificación resulta un engaño. El estrés es necesario para la vida, ya que sin este sistema no podríamos enfrentar ninguna situación cotidiana y mucho menos las no cotidianas y sus dificultades. No obstante, son estos mismos mecanismos psiconeuroinmunoendocrinológicos los que serán responsables de perpetuarse en el tiempo, modificar en forma crónica nuestras respuestas y finalmente generar patología. Tal vez nuestro organismo, en la búsqueda de un equilibrio, altera nuestros ejes, pero estos cambios, como vimos, terminan siendo dañinos para el sistema nervioso, cardiovascular y metabólico. En la última década pudimos agregar en el estudio del estrés, el engranaje inmunológico avanzando en esta interrelación entre sistemas. El estudio y la investigación permanente en el campo del estrés nos permiten conocer nuestro funcionamiento ante eventos adversos y orientarnos decididamente a nuevas estrategias terapéuticas en las distintas patologías relacionadas con el estrés. Nos acercamos cada vez más hacia la prevención de las alteraciones psiconeuroinmunoendocrinológicas, a medida que más conocemos sobre nuestros ejes. Por todo esto creemos imprescindible saber qué representa el estrés a nivel biológico, psicológico y social con el fin de disminuir nuestra vulnerabilidad ante las distintas problemáticas, vivencias y la posibilidad de desarrollar enfermedades relacionadas con el estrés.

Resiliencia

La otra cara de la vulnerabilidad al estrés es la resiliencia. Se refiere a la capacidad que tienen las personas para desarrollarse psicológicamente sanas, aun viviendo en contextos adversos.

La resiliencia es un sistema de estrés que es eficiente si es capaz de activarse pero también de desactivarse en caso necesario. A veces los individuos responden al estrés pero no logran desactivar esta respuesta, entonces, se vuelven vulnerables a su propio sistema de estrés. Resiliente es aquél que enfrenta una situación hostil y/o aversiva y sale fortalecido.

Con un implacable parangón con los materiales, hablamos de que una persona sometida a una situación traumática se estresa (más correcto sería, tal vez, decir se distresa) o sale resiliente. Creo que debiéramos incorporar la acritud como respuesta desadaptativa humana. Esta se vería en las caracteropatías donde la forma de reaccionar ante un cambio en el medio se manifiesta de modo igual, repetido, inflexible y perseverante.

En la vida orgánica hay resiliencia desde los niveles más simples a los más complejos. En este aspecto, la resiliencia puede ser innata o adquirida. La célula puede desarrollarla gracias a un equilibrado balance de factores de crecimiento y muerte neuronal. El ser humano nace con ella o la desarrolla de acuerdo con sus experiencias tempranas y a la adaptación al sistema familiar, social y cultural que lo circunda.

Desarrollo de resiliencia

Desde una perspectiva genética la resiliencia puede conceptuarse como el grado en el cual las personas con riesgo genético no resultan afectadas por trastornos mentales ante la adversidad. Hay factores genéticos que contribuyen a la resiliencia, es decir, genética que nos protege contra las lesiones ambientales. Sin embar-

go, no debemos olvidar que estas influencias genéticas actúan de una manera probabilística y no determinista. En la mayor parte de los estudios se han investigado los polimorfismos en el transportador de la monoaminooxidasa-A y en el transportador de serotonina SERT. Los sujetos de la muestra podían tener la variante dos alelos largos (L/L), la variante alelo largo-alelo corto (L/s) o la variante dos alelos cortos (s/s). Se sometió a los sujetos de la experiencia a escalas de eventos estresantes como mudanzas, cambios de pareja, cambios de colegio, etc., entre los 21 y los 27 años (en promedio todos tuvieron de uno a cuatro eventos estresantes). Un tercio de esta población –los que tenían dos alelos largos– no sufrió depresión después de haber tenido los eventos estresantes. En cambio, la mayoría, los dos tercios, ya fuera que tuvieran los dos alelos cortos, o corto-largo, sufrieron depresiones después de atravesar las situaciones estresantes. Es decir, que estos dos tercios de la población tenía un SERT menos funcional, lo cual, además, indica que tendrían pobre respuesta terapéutica a aquellas moléculas que actúan sobre el SERT y que responderían probablemente mejor a moléculas de acción dual. Por otro lado, también evaluaron la actividad del gen de la monoaminooxidasa-A y observaron que las variantes alélicas de baja producción de monoaminooxidasa mostraban mayor grado de síntomas antisociales y agresivos a diferencia de aquellos con alta producción de esta enzima, quienes mostraron menos gravedad en sus síntomas. Otro estudio genético describe la implicancia de las distintas variantes alélicas del gen BDNF. Así, las variantes alélicas val/val corresponden a personas más vulnerables al estrés, y las met/met, a más resilientes. Hay otros genes involucrados en la vulnerabilidad o la resiliencia, como son el de los receptores 5 HT1, 5HT2, MAO A, FKBP5.

Factores evolutivos

La resiliencia frente a la adversidad depende de un correcto balance entre la agresividad real, la evaluación cognitiva y simbólica que hagamos de ella, cómo la procesemos, cómo la expresamos y cómo la superamos. Para esto es importante la escalada evolutiva que hacemos como especie tanto biológica como culturalmente.

Pero no se nace resiliente. Si bien hay un componente genético importante en su desarrollo, no es suficiente para generar un individuo resiliente. Tampoco es posible desarrollarla como parte de la voluntad, pues siempre estará en íntima relación con el ambiente que nos rodea en nuestros primeros años de vida. Tampoco encontraremos un patrón o fórmula para lograrla, sino que cada uno la presentará en función de sus necesidades y sobre todo del contexto familiar y cultural que lo rodea. Dice Cyrulnik, el introductor del término y ejemplo de resiliencia personal como huérfano de guerra: *La resiliencia*

se teje: no hay que buscarla sólo en la interioridad de la persona ni en su entorno, sino entre los dos, porque anuda constantemente un proceso íntimo con el entorno social. Reconoce factores que la propician y desencadenan.

Biología de la resiliencia

Conocemos por resiliencia celular a los mecanismos que posee la célula, como sistema vivo, para propender a su crecimiento y maduración y para evitar su muerte.

La resiliencia celular es básica para los procesos de neuroplasticidad. Para ello es necesaria una permanente interrelación entre estímulos excitatorios e inhibitorios, que luego de su procesamiento producen neurogénesis o aumento de espinas dendríticas y *sprouting* axonales por un lado o muerte celular y podas sinápticas, por el otro. El sistema nervioso es sumamente activo, necesita para su crecimiento y maduración un balance adecuado de ambos procesos.

Conocemos los mecanismos celulares de transmisión de mensajes físicos o químicos con su secuencia de primeros, segundos y terceros mensajeros que llevan a la desrepresión génica para la formación de proteínas receptoriales y no receptoriales. Conocemos también los mecanismos de neurotoxicidad mediados por aminoácidos excitatorios y mensajeros retrógrados tipo óxido nítrico o ácido araquidónico que llevan a la muerte por apoptosis o necrosis. La correcta suma algebraica resultante de estos efectos, dependientes de mecanismos neuronales y gliales, es lo que permite adquirir respuestas adaptativas plásticas. Cada célula está en continuo cambio para adaptarse a las situaciones favorables o amenazantes, tratando de alcanzar una homeostasis que nunca será lograda ya que esta generará nuevos cambios. La homeostasis total solo se alcanza con la muerte. Es decir, toda neurona debe fabricar o recibir productos que impidan el homicidio o suicidio celular. Esta muerte celular puede darse por tres vías: muerte por radicales libres o muerte por neurotoxicidad (homicidio) y muerte por apoptosis (suicidio).

Los protectores específicos que dan sobrevida al generar resiliencia son, entre otros, los factores de crecimiento neural. Vimos en el capítulo sobre los factores relacionados con el eje somatotrófico que los factores de crecimiento neural intentan la permanente reparación neuronal mediante la formación de sinaptogénesis, neurogénesis y evitación de la neurotoxicidad.

Recordemos que los factores de crecimiento neural intentan la permanente reparación neuronal mediante la formación de sinaptogénesis, neurogénesis y evitación de la neurotoxicidad.

En el estrés crónico o en la depresión se pierde el balance entre los factores regulatorios de sobrevida neuronal por aumento de la neurotoxicidad glutamatérgica,

reducción de la capacidad energética celular y reducción de niveles de factores de crecimiento neural. También se pierde la capacidad funcional de los receptores hipocampales para esteroides, anulándose el normal fenómeno de *shut off*, lo que determina la hiperactivación del eje adrenal y del sistema simpático. Es decir, se pierde la resiliencia.

Los antidepresivos en general, independientemente de su mecanismo de acción sináptico, y varios antirrecurrentes también, aumentan la liberación de factores de crecimiento y la producción de receptores TrK. Recordemos que por mecanismos similares normalizan la sensibilidad de receptores hipocampales para glucoesteroides, por acción sobre el ARNm para la producción de estos.

Pero lo más categórico para destacar es que la formación de factores de crecimiento neural es inducida no solo por factores biológicos intrínsecos o terapéuticos, sino por factores psicosociales como ambiente enriquecido, ejercicio, situaciones de estrés leve y no amenazante, etc. Es decir, que lo social actúa siempre sobre mecanismos biológicos de vulnerabilidad preexistente (genéticos y adquiridos en la temprana infancia), produciendo nuevos intercambios que se traducirán en nuevas vulnerabilidades y resiliencias.

Son muy interesantes los experimentos de resiliencia en animales.

El grupo de Meaney, un neurobiólogo canadiense, demuestra que las ratas madres que espontáneamente cuidan mejor a sus crías generan descendencia con:

- Aumento de la densidad neuronal y volumen celular del hipocampo.
- Aumento del ARNm para BDNF en hipocampo.
- Aumento de subunidades del r.NMDA, para el *binding* de glutamato.
- Aumento de la liberación de acetilcolina en el hipocampo.
- Mejor *performance* en memoria y aprendizaje.
- Aumento de la sinaptogénesis hipocampal, con aumento de sinaptofisinas y proteínas de adhesión N-CAM.

Las crías de ratas madres con bajo cuidado, que fueron separadas y cuidadas por madres con alto potencial de cuidados, cuando son adultas no se diferencian de las nacidas y criadas por madres “buenas” o cuidadoras. Las hijas de ratas cuidadoras mantuvieron sus características “resilientes”, aun cuando se las separara y se las pusiera al cuidado de las ratas no cuidadoras o “malas”.

Está demostrada entonces la importancia de la predisposición genética que hace que estas ratas sigan siendo resilientes, aun cambiadas a un ambiente adverso o poco estimulante. Pero también queda demostrado lo opuesto: el ambiente puede influir sobre la genética y

transformar ratas “genéticamente débiles” en ratas que por medio de crianza “buena” adquieren características de resiliencia. En conclusión, el ambiente enriquecido también aumenta la potencia sináptica y la neuroplasticidad.

Hasta aquí tenemos entonces dos situaciones opuestas que generan cambios estructurales y funcionales en el cerebro. Por un lado, el estrés crónico y los traumas generados por el ambiente pueden aumentar la vulnerabilidad del sistema nervioso central a la acción de distintas noxas con atrofia neuronal y disminución de las conexiones interneurales, que en nuestra especialidad se traducirá en patología psiquiátrica. Por el otro, las mismas experiencias en animales con adecuados rasgos genéticos o ambientes enriquecidos desde temprano pueden generar aumento de la resiliencia, evidenciado en la fortaleza para una correcta y adaptada inserción en un medio desfavorable.

Resiliencia en humanos. Psicología de la resiliencia

Dentro de la psicología de la resiliencia hay dos puntos que son importantes: la personalidad y los procesos de afrontamiento. La primera se refiere a todas las características que determinan cómo una persona piensa, percibe y se relaciona con el medio. Incluye el temperamento y los componentes emocionales y cognitivos. En el segundo caso (*coping*), se refiere a las estrategias individuales para enfrentar las situaciones de estrés que pueda presentar el individuo. Incluye respuestas emocionales, conductuales y cognitivas. La personalidad es estable en el tiempo, no así el *coping*, que puede variar según las circunstancias del momento vital.

Las personalidades resilientes son aquellas caracterizadas por un fuerte, bien diferenciado e integrado sentido de sí mismo, que incluye la autoestima, la autoeficacia, el autoentendimiento, las proyecciones futuras positivas. Es el caso del afrontamiento.

Podríamos resumir lo dicho hasta aquí especificando cuáles son los pilares de la resiliencia según Aldo Melillo:

- **Autoestima consistente.** Es la base de los demás pilares y es el fruto del cuidado afectivo consecuente del niño o adolescente por un adulto significativo, “suficientemente” bueno y capaz de dar una respuesta sensible.
- **Introspección.** Es el arte de preguntarse a sí mismo y darse una respuesta honesta. Depende de la solidez de la autoestima que se desarrolla a partir del reconocimiento del otro. De allí la posibilidad de cooptación de los jóvenes por grupos de adictos o delincuentes, con el fin de obtener ese reconocimiento.
- **Independencia.** Se definió como el saber fijar límites entre uno mismo y el medio con problemas; la capacidad de mantener distancia emocional y física

sin caer en el aislamiento. Depende del principio de realidad que permite juzgar una situación con prescindencia de los deseos del sujeto.

- **Capacidad de relacionarse.** Es decir, la habilidad para establecer lazos e intimidad con otras personas, para balancear la propia necesidad de afecto con la actitud de brindarse a otros. Una autoestima baja o muy alta producen aislamiento: si es baja, por autoexclusión vergonzante y si es demasiado alta, puede generar rechazo por la soberbia que supone.
- **Iniciativa.** El gusto de exigirse y ponerse a prueba en tareas progresivamente más exigentes.
- **Humor.** Encontrar lo cómico en la propia tragedia.
- **Creatividad.** La capacidad de crear orden, belleza y finalidad a partir del caos y el desorden. Fruto de la capacidad de reflexión, se desarrolla a partir del juego en la infancia.
- **Moralidad.** Entendida esta como la consecuencia para extender el deseo personal de bienestar a los semejantes y la capacidad de comprometerse con valores. Base del buen trato.
- **Capacidad de pensamiento crítico.** Es un pilar de segundo grado, fruto de la combinación de todos los otros y que permite analizar críticamente las causas y responsabilidades de la adversidad que se sufre, cuando es la sociedad en su conjunto la adversidad que se enfrenta. Y se proponen modos de enfrentarla y cambiarlas.

En suma, entendemos por resiliencia personal a aquellos mecanismos que le permiten a un individuo aprovechar las crisis para su crecimiento.

Nuestro modo de enfrentar depende tanto de lo heredado como de lo aprendido. O sea, depende de una buena ecuación entre “*nature and nurture*”.

Freud había presentado en sus series complementarias un modelo sumamente útil para entender cómo lo genético interactuaba con las vivencias infantiles “reales o fantaseadas”, que dejaban una vulnerabilidad (biológicamente diríamos un fenotipo vulnerable) sobre la cual actuaban las vivencias o sucesos actuales, dando una respuesta emocional y/o conductual. Esbozaremos un intento de graficar del mismo modo las características de la formación de resiliencia (**FIGURA 4**).

Si la primera suma de genética más eventos tempranos da positiva, en lugar de vulnerabilidad obtendremos resiliencia. Es decir, un niño puede nacer y/o hacerse resiliente durante su vida temprana. Esto le permitirá enfrentar y afrontar situaciones amenazantes sin destruirse. Confrontar y salir fortalecido sería la forma de reacción del resiliente. Visto de un modo más simple: con un ambiente familiar y social rico en afecto y en expectativas, que facilite un amplio repertorio de oportunidades en las crisis vitales, se logra un individuo autónomo y autorregulado con estrategias analíticas para resolver problemas, y será resiliente a las crisis.

Estas sugerencias de cómo lograr niños resilientes, que serán adultos resilientes, nos llevan a entender lo preconizado siempre sobre la necesidad de criar hijos con amor pero con expectativas y límites.

Conclusiones sobre la resiliencia

Para concluir consignemos nuevamente que resiliencia es la capacidad de enfrentar situaciones aversivas y salir fortalecido. Que es tan antigua como para que molecularmente la presente cada célula de nuestro cuerpo, tan actual como para que la despleguemos como personas y tan compleja como para que la transmitamos y la transformemos culturalmente. *Nature and nurture* nos dan vulnerabilidad o resiliencia. Crezcamos resilientes con capacidad de desarrollar plasticidad biológica y psicosocial ante

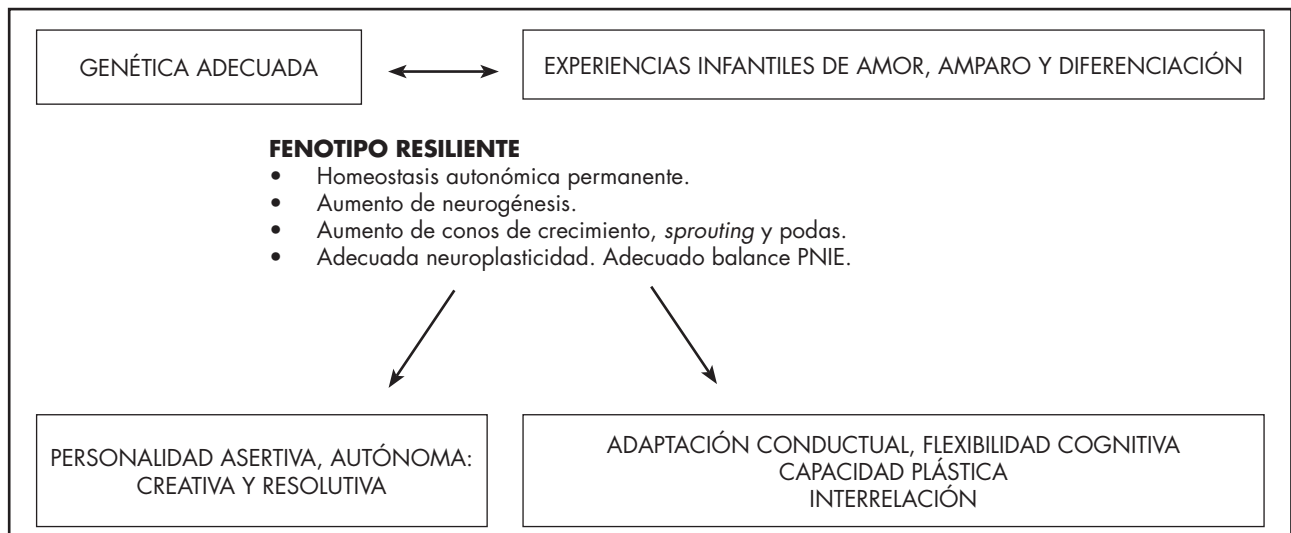


FIGURA 4. Formación de resiliencia.

cada amenaza. Recordemos que ya desde la filosofía china se define la crisis con la unificación de los ideogramas de peligro más oportunidad. Cada situación amenazante o adversa significa un peligro. Si somos resilientes, veremos en cada crisis una oportunidad para fortalecernos. Enfrentemos el estrés y respondamos con resiliencia.

Al ser este un artículo de revisión personalizada, no se incluye la bibliografía de modo tradicional, sino como complementaria para ampliar algunos temas.

- Beretta P, Lopez Mato A. Estrés. En: Lopez Mato A, ed. PNIE 3. Los últimos serán los primeros. Buenos Aires: Ed. Sciens. Reimpresión 2011.
- Bonet J, Luchina C. El Estrés, La Integración Central de la Respuesta y el Sistema de Respuestas Neuroinmunoendócrinas. En: Arias P, Arzt E, Bonet J, y cols., eds. Estrés y Procesos de Enfermedad. Buenos Aires: Biblos; 1998, pp. 65-93.
- Brown M, Koob GF, Rivier C. Stress Neurobiology and Neuroendocrinology. New York: Ed. Dekker M; 1991.
- Cammisa S. Resumen comentado a Consecuencias neurobiológicas del trauma infantil. Revista Argentina de Psiquiatría Biológica. 2010; XVII.
- Charney D, Bremner D. The Neurobiology of Anxiety Disorders. En: Charney D, Nestler E, Bunney B, eds. Neurobiology of Mental Illness. New York: Oxford University Press; 1999.
- Cloitre M, Koenen M. Skills training in affective and interpersonal regulation followed by exposure: A phase-based treatment for PTSD related to childhood abuse. Journal of Consulting and Clinical Psychology 2002;70:1967-1074.
- Craig E, Gambil B, Nelson R. Heat shock proteins-molecular chaperones of protein biogenesis. Microbiol Rev. 1993;57:402-414.
- Cyrulnick B. La construcción de la resiliencia en el transcurso de las relaciones precoces. En: Cyrulnick B, et al., eds. El realismo de la esperanza. Barcelona: Ed. Granica; 2004.
- De Kloet E, Oitzl M, Joels M. Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? Trends Neurosci. 1999;22:422-6.
- Grotberg E. ¿Qué entendemos por resiliencia?, ¿cómo promoverla?, ¿cómo usarla? En: Grotberg E, ed. La resiliencia en el mundo de hoy. Cómo superar las adversidades. Barcelona: Gedisa; 2006.
- Halbreich U, Olympia J, Carson S, et al. Hypothalamo Pituitary Adrenal Activity in Endogenously Depressed vs. PTSD Patients. Psychoneuroendocrinology. 1989;(5).
- Hein C, Nemeroff Ch. The Impact of Early Adverse Experiences on Brain Systems Involved in the Pathophysiology of Anxiety and Affective Disorders. Biol Psychiatry. 1999;46.
- Koob G, Heinrichs S. A role for corticotropin releasing factor and urocortin in behavioral responses to stressors. Brain Res. 1999;848(1-2):141-52.
- Lopez Mato A, Beretta P. Resiliencia. En: Lopez Mato A, ed. PNIE 3. Los últimos serán los primeros. Buenos Aires: Ed. Sciens. Reimpresión 2011.
- Lopez Mato A. Estrés, parte II. Resiliencia Otra cara de la moneda. En: Lopez Mato A, ed. Psiconeuroinmunoendocrinología II. Nuevos Dilemas Para Viejos Paradigmas. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2004.
- Lopez Mato A. Estrés, resiliencia y acritud. En: Lopez Mato A, Vieitez A, Bordalejo D, eds. Afrodita, Apolo y Esculapio. Diferencias de género en salud y enfermedad. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2004.
- McEwen B, Harold and Margaret Milliken Hatch. The neurobiology of stress from serendipity to clinical relevance. Brain Res. 2000;886(1-2):172-189.
- Melillo A. Realidad social, psicoanálisis y resiliencia. En: Melillo A, Suárez Ojeda N y Rodríguez D, eds. Resiliencia y subjetividad. Buenos Aires: Paidós; 2004.
- Nemeroff C, Newport D. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. Current Opinion in Neurobiology. 2000;10:211-218.
- Rabin B. Stress: A system of the whole. En: Ader R, ed. Psychoneuroimmunology. San Diego: Elsevier; 2007.
- Selye HA. A syndrome produced by diverse noxious agents. Nature. 1936;138:32.
- Van Praag H. Crossroads of corticotropin releasing hormone, corticosteroids and monoamines. About a biological interface between stress and depression. Neurotox Res. 2002 Aug/Sep;4(5-6):531-555.
- Watts A. Brain and brain regions. En: Fink G, ed. Encyclopedia of Stress. New York: Ed. Academic Press; 2000, pp. 342-348.
- Zieher L. El procesamiento Neurobiológico de las Emociones Remodela la Estructura/Función en Amplios Sectores del Cerebro. Revista Universitaria de Psicofarmacología y Neurociencia. 2001.

Acciones fisiológicas de la prolactina y los andrógenos en la reproducción

Physiological actions of prolactin and androgens in reproduction

Jimena Soutelo, Gabriel Faraj

Servicio de Endocrinología, Hospital Churrucá-Visca, CABA, Argentina

E-mail: gafaraj@gmail.com

Resumen

El impacto de las hormonas sobre el eje reproductivo involucra múltiples órganos con acciones a nivel central y periférico. En el último tiempo se ha resaltado el impacto de la prolactina y los andrógenos sobre la reproducción. El objetivo de esta actualización es resaltar las acciones de la prolactina y los andrógenos sobre el eje reproductor femenino.

Palabras clave: prolactina, andrógenos, reproducción femenina.

Abstract

The impact of hormones on the reproductive axis involves multiple organs with actions at central and peripheral level. Recently, the impact of prolactin and androgens on reproduction has been highlighted. The purpose of this update is to highlight the actions of prolactin and androgens on the female reproductive axis.

Key words: prolactin, androgens, female reproduction.

PROLACTINA

Introducción

La prolactina es una hormona proteica involucrada en funciones endocrinas, reproductivas y conductas sexuales. Se han descrito más de 300 acciones biológicas, incluyendo función inmune, acciones en la osmorregulación y el desarrollo. Sin embargo, el rol fisiológico exacto de la prolactina en la reproducción y las funciones sexuales no ha sido completamente dilucidado.

La prolactina es secretada por los lactotrofos del lóbulo anterior de la hipófisis y está controlada por múltiples factores. Al igual que otras hormonas, la concentración final circulante resulta de un exacto equilibrio entre los factores estimulantes, inhibidores, ambientales y su patrón de secreción, lo que involucra núcleos hipotalámicos, suprahipotalámicos y niveles superiores que requieren una función integrada. Presenta un patrón de secreción de 24 horas y este ritmo circadiano oscila con los periodos luz/oscuridad y sueño/vigilia (1).

El factor inhibitor más importante de la prolactina es la dopamina, que es secretada por 3 poblaciones neuronales hipotalámicas (periventriculares, tuberohipofisarias y tuberoinfundibulares). Los factores estimuladores más conocidos son el factor liberador de tirotrófina (TRH) y la oxitocina. Ambos factores, estimuladores e inhibidores, están a su vez influenciados por neuronas

del sistema nervioso central, como el VIP y también tienen crucial importancia en su secreción los periodos sueño/vigilia, luz/oscuridad y la actividad sexual.

Además el impacto de la prolactina no se limita a su acción directa, sino que se sabe que presenta acción indirecta a nivel central, regulando la conducta sexual, y también presenta acción a nivel endometrial y en la regulación del sistema inmune.

Efecto de la prolactina sobre el eje reproductivo

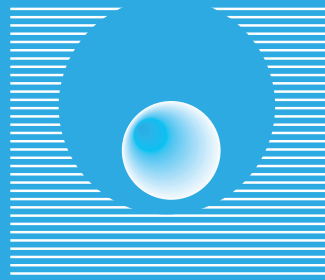
La prolactina está involucrada en la regulación de la función reproductiva fundamentalmente actuando sobre la secreción de gonadotrofinas, al producir una anovulación hipogonadotrófica que se postuló secundaria a la supresión directa de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) por la prolactina. Sin embargo, en ratas, muy pocas neuronas de GnRH expresan receptores de prolactina, lo que sugiere que esta ejerce sus acciones inhibitorias también en forma indirecta. Dado que las neuronas de GnRH son estimuladas por kisspeptinas (KP) que expresan receptores de prolactina se propone que el déficit de GnRH secundario a hiperprolactinemia se debe a la disminución del estímulo de kisspeptinas, que es actualmente considerado como el iniciador del proceso reproductivo (2).

Las KP son péptidos codificados por el Gen Kiss 1 y son fundamentales en la regulación de la secreción de GnRH; son un eslabón fundamental del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, al activar la secreción de GnRH para iniciar la pubertad y mantener la función reproductiva en el adulto. Actúa mediante un receptor GPR54 y se expresa en múltiples tejidos incluyendo páncreas, placenta, cerebro, hipófisis, riñón y testículo (3).

La hiperprolactinemia en ratones induce anovulación hipogonadotrófica con disminución de KP tanto en el núcleo arcuato como en el paraventricular, y la administración de KP intraperitoneal restaura la ciclicidad en la secreción de GnRH, gonadotrofinas y la ovulación (4). Por lo tanto, la prolactina tendría un efecto directo sobre el GnRH pero también, y tal vez más importante, un efecto indirecto vía inhibición de KP (**FIGURA 1**).

Prolactina y cuerpo lúteo

Un embarazo exitoso requiere de cambios fisiológicos en útero, ovarios, trompas y cuerpo lúteo. El objetivo primordial de estos cambios es evitar la degradación del



SAEGRE

**CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN ENDOCRINOLOGÍA
GINECOLÓGICA
Y REPRODUCTIVA**

CURSOS 2015

**NOA, CÓRDOBA,
BUENOS AIRES, BARILOCHE**

Secretaría: Viamonte 2660 6° "D" 49610290 / 3859
saegre@saegre.org.ar – congresosaegre@gmail.com

damssel

75
Gador
1940-2015

Drospirenona 3 mg
Ethinilestradiol 0.03 mg



El hallazgo anticonceptivo



Presentación:

Envases conteniendo 28 y 84 comprimidos recubiertos.

IOMA
Instituto de Obstetricia y Ginecología

- Confiabilidad y seguridad anticonceptiva¹
- Adecuado control del ciclo¹
- Disminuye o no modifica el peso corporal²
- Menor tensión mamaria²
- Menor retención de líquidos²
- Protege el hueso³
- Significativa mejora de todos los parámetros evaluados como indicadores de satisfacción sexual⁴

Referencias: 1. Huber J et al; Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone; Eur J Contracep Reprod Health Care 2000; 5: 25-34. 2. Foidart JM; Added benefits of drospirenone for compliance; Climateric 2005; 8: 28-34. 3. Paoletti AM et al; Short-term variations in bone remodeling markers of an oral contraception formulation containing 3 mg drospirenone plus 30 µg of ethinylestradiol: observational study in young postadolescent women; Contraception 2004; 70: 293-298. 4. Canuso S y col.; Prospective study on sexual behavior of women using 30 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive; Contraception 2005; 72: 19-23.



Gador
Al Cuidado de la Vida
<http://www.gador.com.ar>

Rubi[®]

VALERATO DE ESTRADIOL
DIENOGEST

Equilibradamente seguro

También aprobado para el tratamiento de la hemorragia menstrual abundante y/o prolongada en mujeres sin patología orgánica que escogen la anticoncepción oral.⁽⁷⁾

75
Gador
1940-2015

Anticonceptivo oral multifásico que libera estradiol, el mismo estrógeno que produce naturalmente la mujer.⁽¹⁾

- Alta eficacia anticonceptiva^{(2) (3)}
- Efecto favorable sobre el perfil lipídico⁽⁴⁾
- Menor impacto en parámetros hemostáticos⁽⁴⁾
- Menos volumen y días de sangrado^{(1) (5)}
- Adecuado control de ciclo⁽¹⁾
- Alto nivel de satisfacción⁽⁶⁾
- Mejora el bienestar físico y emocional⁽⁶⁾
- Baja incidencia de efectos adversos⁽⁶⁾



PRESENTACIÓN:

Envase con 28 comprimidos recubiertos, conteniendo Valerato de estradiol + Dienogest.

Calidad Gador

1) Ahrendt H, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/ dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. Contraception 2009, 80: 436-444. 2) Fruzzetta F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. Contraception 2010, 81: 8-15. 3) Hoy S, Scott L. Estradiol valerate/dienogest in oral contraception. Drugs 2009; 69: 1635-1646. 4) Parke S, et al. Metabolic effects of a new four-phasic oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. Obstet Gynecol 2008, 111: 125-135. 5) Fraser L, et al. A novel oral contraceptive comprising estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Int J Gynecol Obstet 2009, 107: 5183-5184. 6) Palacios S, et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a phase III trial. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2010, 149: 57-62. 7) Prospecto Rubi, GADOR S.A. Fecha última revisión: Oct-2012.



Gador
Al Cuidado de la Vida
<http://www.gador.com.ar>

VACANTES LIMITADAS

BUENOS AIRES

A dictarse los terceros viernes de cada mes

8:30 a 17:30
Fundación Voto
Av. del Libertador 4681

COMIENZA 17/04/15

DIRECTORAS:

DRA. NORA MOSES
DRA. CECILIA FENILI
DRA. DORIS RODRÍGUEZ VIDAL

COORDINADORA:

DRA. FLORENCIA SALORT
DRA. GABRIELA KUNZI

CÓRDOBA

A dictarse los segundos sábados de cada mes

9:00 a 18:00
Salón Rojo. Graduados FCM. UNC.
Ciudad Universitaria

COMIENZA 11/04/15

DIRECTORES:

DR. NATALIO KUPERMAN
DRA. MÓNICA ÑAÑEZ
DRA. ADRIANA MONASTERO
DRA. CLAUDIA PEYRALLO

COORDINADORAS:

DRA. MARTINA CARRO
DRA. VIVANA MESCH

NOA (TUCUMÁN)

A dictarse los segundos sábados de cada mes

8:30 a 17:00
Colegio Médico de Tucumán
Las Piedras 496

COMIENZA 18/04/15

DIRECTORES:

DR. DAMIÁN BRANCA
DR. GABRIEL FARAJ
DRA. SUSANA PILNIK
DRA. FABIANA REINA

COORDINADORAS:

DRA. MARINA GELIN
DRA. BELÉN PÉREZ LANA
DRA. KARINA TOZZI

PATAGONIA BARILOCHE

A dictarse los segundos viernes de cada mes

8:45 a 17:00
Auditorio de OSDE filial Bariloche
French 137

COMIENZA 10/04/15

DIRECTORES:

DR. FABIÁN GÓMEZ GIGLIO
DRA. TERESA NOFAL
DRA. SUSANA KOPELMAN

COORDINADORAS:

DRA. MARIANA ANGELONI
DRA. VALERIA SELVETI
DRA. LORENA GIANNONI
DRA. NORMA BALSAMO

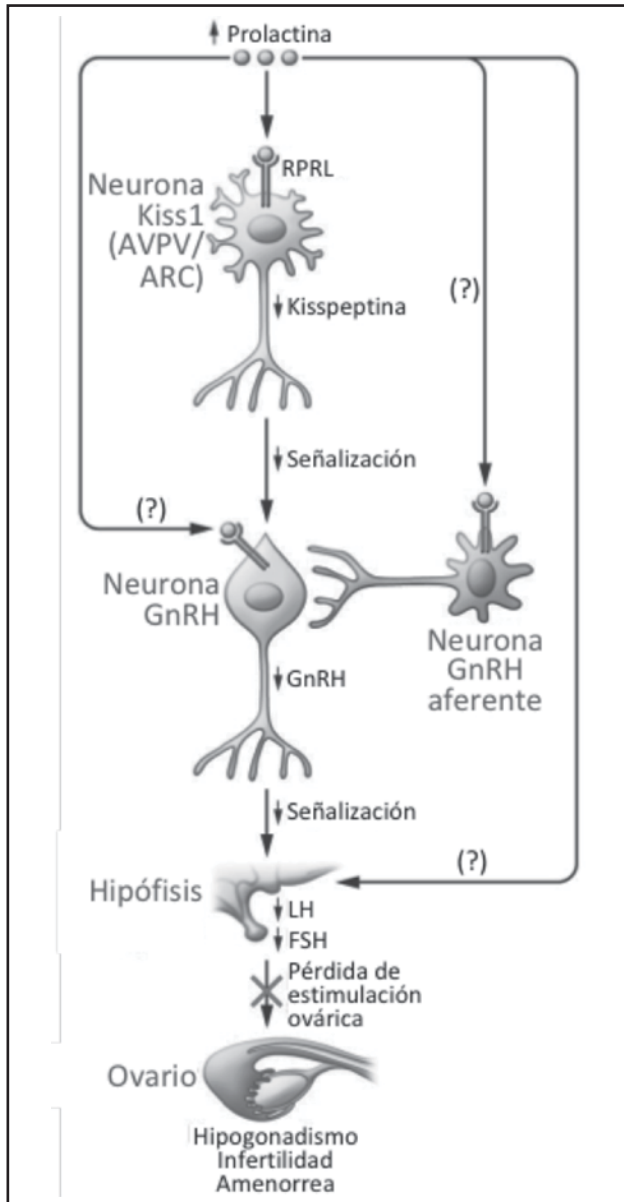


FIGURA 1. Mecanismo de la hiperprolactinemia inducido por el hipogonadismo. El aumento de prolactina produce una disminución en la expresión de neuronas Kiss mediada por receptores de prolactina. La supresión de kisspeptinas disminuye la liberación de GnRH y la secreción de LH y FSH, lo que produce hipogonadismo, infertilidad y amenorrea. LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante. Modificado de Kaiser UB. *Hyperprolactinemia and infertility. New insights. J Clin Invest.* 2012;122(10):3467-3468.

cuerpo lúteo y mantener la secreción de progesterona (1).

El receptor de prolactina en células de la granulosa preovulatoria regula la coordinación entre las células de la granulosa y los macrófagos foliculares en el proceso ovulatorio. En humanos, la vida del cuerpo lúteo es suficiente para permitir el movimiento del embrión a través de las trompas hacia el útero, la implantación y la invasión temprana del endometrio. En situaciones normales,

la regresión del cuerpo lúteo se produce justo antes de que la placenta en desarrollo produzca suficiente progesterona para mantener el embarazo.

En humanos, tanto la hipo como la hiperprolactinemia pueden causar déficit de cuerpo lúteo, dado que la prolactina tiene un efecto directo en la esteroidogénesis (5) y este efecto es dosis-dependiente (menores a 100 ng/ml estimulan y dosis mayores inhiben la producción de progesterona). La prolactina inhibe el catabolismo del cuerpo lúteo y es responsable del mantenimiento de receptores para estrógenos y hormona luteinizante (1). Además contribuye significativamente en la formación y supervivencia del cuerpo lúteo temprano, actuando como un potente factor antiapoptótico en células de la granulosa (6). Las alteraciones en el ritmo de secreción de prolactina podrían influir negativamente en la concepción y embarazo temprano.

Prolactina y conducta sexual

El orgasmo y la relación sexual en la mujer producen un aumento prolongado en la secreción de prolactina, cuya importancia y significado hasta hace poco se desconocía. Se produce un primer pico inmediatamente luego de la relación (que llega al 300%) y luego otro pico adicional al día siguiente. Este segundo pico sería para mantener la estructura y función del cuerpo lúteo, asegurando la producción de progesterona ante la posibilidad de un embarazo, y sería beneficioso para la decidualización e implantación (7). El aumento de prolactina produce una disminución del tono dopaminérgico en áreas hipotalámicas y en zonas mesolímbocorticales, nigroestriadas, y otras áreas diencefálicas cerebrales que están involucradas en la conducta sexual (FIGURA 2). El aumento de prolactina posorgasmo sería un reflejo neuroendocrino reproductivo que optimiza la fertilidad y la concepción (1). Por otro lado, la hiperprolactinemia crónica produce inhibición sobre el apetito sexual, como se observa en el embarazo y la lactancia. Todo esto resalta la importancia del patrón rítmico de la secreción de prolactina en la fertilidad (FIGURA 3).

Implantación

La prolactina tiene un rol importante tanto en la implantación como en la placentación presentando una acción paracrina en la implantación embrionaria. En el endometrio humano, receptores para prolactina se localizan en el epitelio glandular, en células del estroma y en la decidua temprana. La progesterona estimula la aparición de receptores para prolactina cuando las células estromales se transforman en deciduales y la prolactina es crucial para la iniciación y el mantenimiento de la decidualización. La disminución de la prolactina endometrial durante la ventana de implantación está involucrada

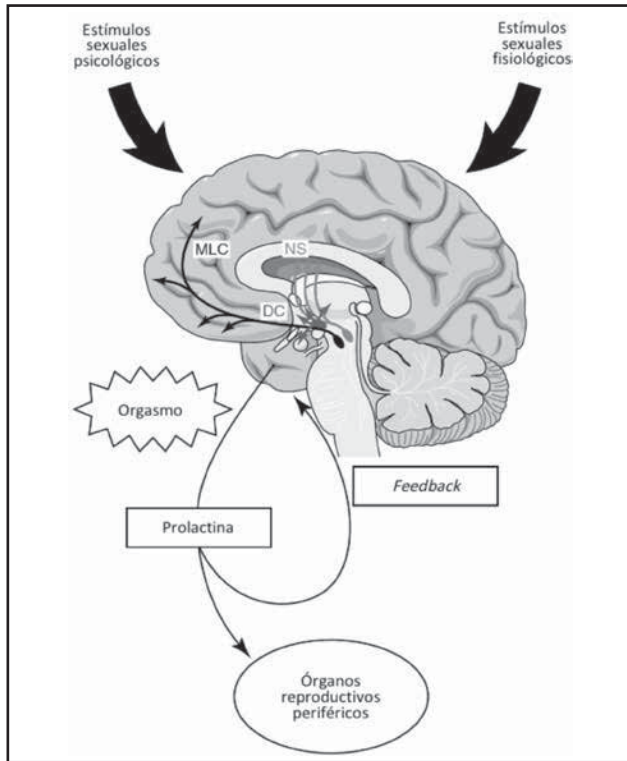


FIGURA 2. Modelo teórico del impacto de la secreción de prolactina posorgasmo. La prolactina tiene influencia en órganos reproductivos periféricos y en el *feedback* del sistema dopaminérgico. En el sistema nervioso central tiene un rol importante en la regulación de la conducta sexual. MLC: neuronas mesolímbicas; NS: neuronas nigroestriadas; DC: neuronas diencefálicas. Modificado de *Orgasm induced prolactin secretion: Feedback control or sexual drive? Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2002;26:31-44.

en fallas reproductivas. La expresión y secreción local de prolactina persiste durante todo el embarazo y además del rol hormonal, la prolactina presenta efecto inmunomodulador en el embarazo actuando como citoquina regulando la respuesta linfocítica. La prolactina tiene efectos en el sistema inmune potenciando el crecimiento de células T y este efecto está mediado por los receptores para prolactina en linfocitos. Por lo tanto, esta última ejerce un efecto en los mecanismos inmunológicos involucrados en el ciclo menstrual, la implantación y el embarazo temprano.

ANDRÓGENOS

Introducción

Las hormonas esteroideas presentan funciones en el desarrollo, crecimiento y reproducción. Si bien las funciones fisiológicas de los andrógenos son conocidas en el hombre, en la mujer, su acción parece tomar relevancia cuando se trata de excesos o deficiencia. La finalidad de esta revisión es repasar las funciones fisiológicas de los andrógenos en el área reproductiva.

Los andrógenos son compuestos esteroideos derivados del androstano. Dentro de C-19 esteroideos se encuentran la androstenediona, dehidroepiandrosterona,

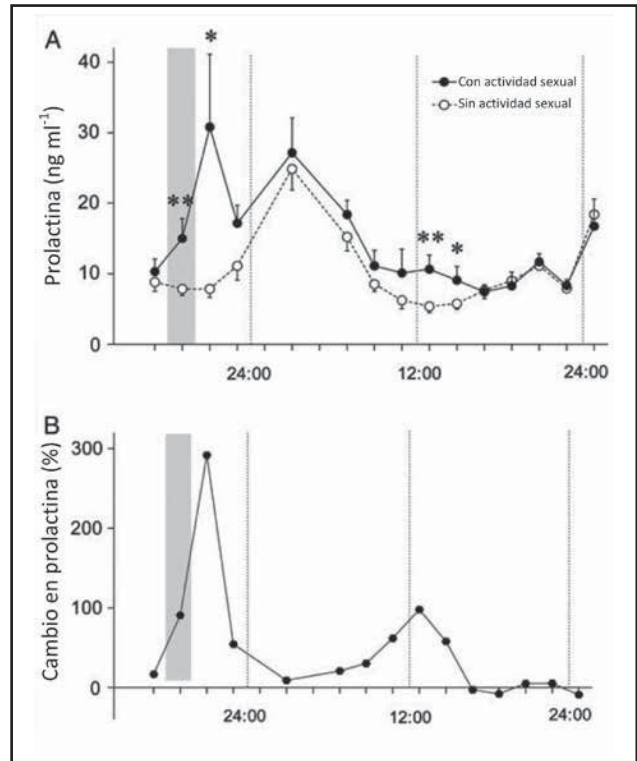


FIGURA 3. Ritmo de secreción de prolactina poscontacto sexual en mujeres. A) Concentraciones de prolactina poscontacto sexual (círculo relleno) y controles (círculo vacío). B) Porcentaje de cambios en la concentración de prolactina luego de un contacto sexual. Modificado de *Tillmann HC, et al. Prolactin secretory rhythm in women: Immediate and long term alterations after sexual contact. Human Reprod.* 2012; 0(0):1-5.

sulfato de dehidroepiandrosterona, testosterona y dihidrotestosterona, que a través de la acción de las enzimas citocromo P450 y de las 3β/17β hidroxisteroide deshidrogenasa son formadas a partir del colesterol. Tanto la testosterona como la dihidrotestosterona actúan sobre su receptor, mientras que la androstenediona, la epianandrosterona y su sulfato no tienen receptores, son biológicamente inertes, por lo que también reciben el nombre de "preandrógenos", actuando como precursores para la formación de testosterona vía androstenediona (8).

La mayor parte de la producción de andrógenos en las mujeres en edad reproductiva surge de la corteza suprarrenal y las células de la teca y estroma ovárico. La adrenocorticotrofina regula la producción adrenal de precursores de andrógenos, mientras que la hormona luteinizante regula la producción ovárica de andrógenos. Los precursores dehidroepiandrosterona y androstenediona son producidos por los ovarios y la adrenal, la cual produce la mayor concentración de dehidroepiandrosterona (80%) y su sulfato (>90%). Un tercio de la producción de testosterona se efectúa en el ovario, el resto se explica por la conversión de androstenediona en sitios periféricos o extragonadales, incluyendo el tejido

adiposo y piel. La dihidrotestosterona se origina en el tejido blanco (8).

Los andrógenos tienen importantes funciones biológicas en la mujer joven; en forma directa, actúan a través de los receptores de andrógenos en tejidos, tales como hueso, fibroblastos de la piel, folículo piloso y glándulas sebáceas, e indirectamente a través de la aromatización de la testosterona en estrógeno en tejidos, como los ovarios, hueso, cerebro, cardiovascular y tejido adiposo (9).

Por último debemos recordar que los niveles de andrógenos en la mujer exhiben cambios cíclicos, con un pico en mitad del ciclo (**FIGURA 4**).

Acciones de los andrógenos sobre el ovario

Mientras que el exceso de andrógenos aumenta el desarrollo folicular y favorece la formación disfuncional de folículos antrales presentes en el síndrome de ovario poliquístico, los niveles bajos de andrógenos pueden estar asociados con anomalías del crecimiento folicular, disminución de la reserva funcional ovárica e insuficiencia ovárica primaria. Tanto el exceso como la disminución de andrógenos afectan negativamente la fertilidad femenina.

Como se mencionó anteriormente, los andrógenos actúan sobre su receptor (RA). Tanto la proteína como el ARN mensajero del RA se han detectado en el ovario de diversas especies, tales como roedores, ovejas, monas y los seres humanos. Y aunque la mayoría de estos estudios han indicado que la expresión RA predomina en la célula de la granulosa, también se ha hallado la expresión de RA en células de la teca y del estroma (10, 11).

En oocitos, la expresión RA exhibe un perfil

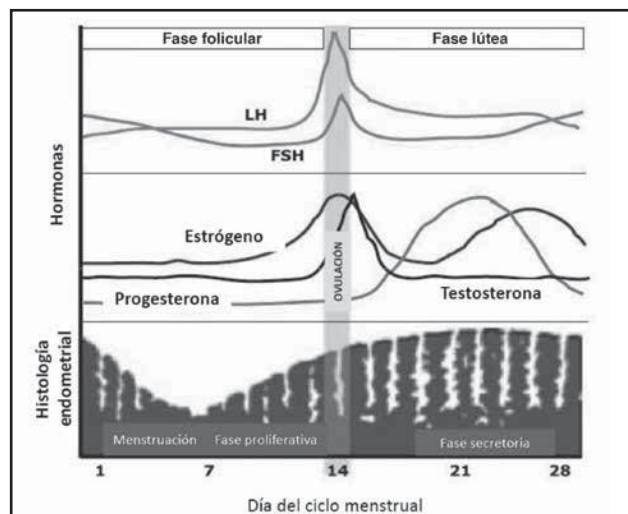


FIGURA 4. Cambios de los niveles hormonales y de la histología endometrial durante el ciclo menstrual. Traducido al español de Cloke B, Christian M. *The role of androgens and the androgen receptor in cycling endometrium.* Mol Cell Endocr. 2012;358:166-175.

evolutivo que es expresado altamente en anfibios y moderadamente en roedores, poco en los rumiantes y casi ausente en monas y humanos (12).

Estudios in vivo en diferentes especies han revelado que los andrógenos (testosterona o dihidrotestosterona) regulan en forma directa el crecimiento de los folículos preantrales, previenen la atresia folicular y también favorecerían la formación de folículos antrales.

Asimismo, se ha propuesto que los andrógenos desempeñarían un papel en el reclutamiento de folículos primordiales y en el proceso de ovulación (12). Estas acciones podrían realizarse a través de acciones directas como en forma indirecta amplificando la acción de factor de crecimiento insulínico-1 y de la hormona foliculoestimulante (12,13).

En los folículos primordiales, los andrógenos a través de su receptor y a su vez del elemento respondedor de andrógenos, estimulan en forma genómica la expresión de Kit ligando y por vía no genómica estimulan la vía PI3K/AKT modulando FOXO3 y GDF9 favoreciendo el reclutamiento.

En los folículos preantrales, los andrógenos por su acción genómica y no genómica estimulan la expresión de una proteína denominada *paraxin*, inducen la expresión de un micro-ARN (miR-125 ter) en las células de la granulosa, que contribuyen a la supervivencia folicular mediante la inhibición de proteínas proapoptóticas y, por lo tanto, previenen la atresia folicular.

En la célula de la granulosa periovulatoria, los andrógenos a través de acciones genómicas pueden inducir la expresión de genes *Cox2* y *AREG* y por ello, influir en el proceso de la ovulación.

Además los andrógenos aumentarían la expresión del receptor para hormona foliculoestimulante y los niveles intracelulares de AMPc mejorando la sensibilidad de los folículos preantrales hacia las acciones de la hormona foliculoestimulante. Por otra parte, los andrógenos estimulan la expresión de enzimas esteroideogénicas claves, como la aromatas (P450arom) y P450, enzima de escisión de la cadena lateral (P450sc), mecanismo mediado por un receptor nuclear huérfano, el receptor homólogo de hígado 1 (LRH1). Asimismo, los andrógenos sirven como un precursor de la síntesis de estradiol. Todas estas acciones promoverían el crecimiento del folículo preantral y la transición a la etapa antral (12,13).

Esta evidencia pone de manifiesto que los andrógenos son necesarios para un correcto desarrollo folicular. Se necesitan más estudios para establecer estas acciones en las diferentes especies.

Y si bien no hay estudios in vivo con andrógenos activos en mujeres, son numerosos los reportes del uso de precursores como la dehidroepiandrosterona en mujeres infértiles con una reserva ovárica disminuida (14-16).

Acciones de los andrógenos sobre el endometrio

Los andrógenos en el endometrio parecen tener un papel importante, es de notar que los animales *knockout* para el RA presentan útero más pequeño, una respuesta disminuida al estímulo de gonadotrofinas, menor número de crías y anomalías placentarias (17).

La expresión temporoespacial de los RA parece estar en espejo con los receptores para progesterona en el endometrio humano; su concentración es elevada en la fase proliferativa y casi nula en la fase secretora, es más, se ha demostrado que los estrógenos estimulan el ARNm de los RA, mientras que la progesterona lo disminuye (17).

Asimismo se ha observado que el endometrio expresa enzimas clave de la esteroideogénesis como la 3 β -HSD y la 5 α -reductasa para favorecer la conversión a testosterona (17).

Los andrógenos ejercen un efecto antiproliferativo sobre el endometrio, inhibiendo el crecimiento celular. En animales *knockout* para el RA se observó una marcada proliferación del endometrio (18).

CONCLUSIÓN

Tanto la prolactina como los andrógenos en concentraciones patológicas son considerados perjudiciales para la mujer, pero en niveles fisiológicos son esenciales. Aún queda mucho por dilucidar, conocer las funciones de estas hormonas nos permitirá llegar a un mejor tratamiento en la salud reproductiva.

Referencias

1. Egli M, Leeners B, Tillmann H, Kruger C. Prolactin secretion patterns: basic mechanism and clinical implications for reproduction. *Reproduction*. 2010;140:643-654.
2. Sonigo C, Bouilly J, Carré N, Tolle V, Caraty A, Tello J, Simony FG, Millar R, Young J, Binart N. Hyperprolactinemia induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3791-3795.
3. Calé J, Zalazar C, Faraj G. Kisspeptinas. Las protagonistas del eje gonadal. *Revista Saegre*. 2011;XVIII(3):5-12.
4. Kaiser UB. Hyperprolactinemia and infertility: New insights. *J Clin Invest*. 2012;22(10):3467-3468.
5. Vlahos NP, Bugg EM, Shamblott MJ, Phelps JY, Gearhart JD, Zacur HA. Prolactin receptor gene expression and immunolocalization of the prolactin receptor in human luteinized granulosa cell. *Molecular Human Reproduction*. 2001;7:1033-1038.
6. Perks CM, Newcomb PV, Grohmann M, Wright RJ, Mason HD, Holly JM. Prolactin acts as a potent survival factor against C2 ceramide induced apoptosis in human granulosa cells. *Human Reproduction*. 2003;18:2672-2677.
7. Tillmann HC, Leeners B, Naegeli E, Schmidlin S, Schedlowski M, Hartmann U, Egli M. Prolactin secretory rhythm in women: immediate and long term alterations after sexual contact. *Human Reproduction*. 2012;0(0):1-5.
8. Davison SL, Bell R. Androgen Physiology. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2006;24(2):71-77.
9. Kalantaridou SN, Calis KA. Testosterone Therapy in Premenopausal Women. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2006;24(2):106-113.
10. Lenie S, Smits J. Functional AR signaling is evident in an in vitro mouse follicle culture bioassay that encompasses most stages of folliculogenesis. *Biology of Reproduction*. 2009;80(4):685-695.
11. McEwan J, McGuinness D, Hay CW, Millar RP, Saunders PTK, Fraser HM. Identification of androgen receptor phosphorylation in the primate ovary in vivo. *Reproduction*. 2010;140(1):93-104.
12. Garcia Gervásio C, Picinin Bernuci M, Silva-de-Sá MF, Japur de Sá Rosa-e-Silva AC. The Role of Androgen Hormones in Early Follicular Development. *ISRN Obstetrics and Gynecology Volume 2014*, Article ID 818010, 11 pages. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/818010>.
13. Prizant H, Gleicher N, Sen A. Androgen actions in the ovary: balance is key. *Journal of Endocrinology*. 2014;222:R141-R151.
14. Ford JH. Reduced quality and accelerated follicle loss with female reproductive aging - does decline in theca dehydroepiandrosterone (DHEA) underlie the problem? *Journal of Biomedical Science*. 2013;20:93. Disponible en: <http://www.jbiomedsci.com/content/20/1/93>.
15. Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Kushnir VA, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee HJ, Barad DB. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. *Human Reproduction*. 2013;28(4):1084-1091.
16. Jirge PR, Chougule SM, Gavali VG, Bhomkar DA. Impact of dehydroepiandrosterone on clinical outcome in poor responders: A pilot study in women undergoing *in vitro* fertilization, using Bologna criteria. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2014;7(3):175-180.
17. Cloke B, Christian M. The role of androgens and the androgen receptor in cycling endometrium. *Mol Cell Endocr*. 2012;358:166-175.
18. McGrath M, LeeLM, Hankinson SE, Kraft P, Hunter DJ, Buring J, De Vivo I. Androgen receptor polymorphisms and endometrial cancer risk. *Int J Cancer*. 2006;118:1261-1268.

Falla ovárica prematura. Causa o consecuencia

Premature ovarian failure. Cause or consequence

Claudia V. Peyrallo

Sección Reproducción, Servicio de Ginecología, Hospital Rivadavia, Buenos Aires, Argentina

E-mail: cpeyrallo@gmail.com

Resumen

La falla ovárica prematura se define como la amenorrea (por lo menos de 4 meses) acompañada de 2 determinaciones de hormona foliculoestimulante mayores de 40 mU/l y estrógenos bajos, en mujeres menores de 40 años. La incidencia es de 1 en 10.000 mujeres menores de 20 años; 1 en 1000 mujeres menores de 30 años; y 1 en 100 en mujeres menores de 40 años.

A pesar de todas las causas posibles conocidas, en la mayoría de los casos la etiología permanece desconocida.

La falla ovárica prematura es mucho más que un conjunto de síntomas físicos. Los problemas psicosociales y reproductivos asociados a ella requieren de una atención integral multidisciplinaria de estas pacientes.

Palabras clave: insuficiencia ovárica, genética, inmunidad, infertilidad, factores psicosociales.

Abstract

Premature ovarian failure is defined as amenorrhea (at least 4 months) accompanied by 2 measurements of follicle stimulating hormone greater than 40 mU/l and low estrogen in women under 40 years. The incidence is 1 in 10,000 women under age 20, 1 in 1000 women under 30 and 1 in 100 women under 40 years.

Although all known possible causes, in most cases the etiology remains unknown.

Premature ovarian failure is much more than a set of physical symptoms. Psychosocial and reproductive problems associated with it require a multi-disciplinary comprehensive care of these patients.

Keywords: ovarian failure, genetics, immunity, infertility, psychosocial factors.

Introducción

En 1942, Fuller Albright describió por primera vez un cuadro clínico caracterizado por amenorrea, gonadotrofinas elevadas y estrógenos bajos en mujeres jóvenes (1). Diferentes denominaciones se le han dado a esta entidad: menopausia precoz, falla ovárica prematura o insuficiencia ovárica primaria. Este último término probablemente sea el más adecuado, ya que sugiere que la

actividad folicular puede recuperarse, incluso varios años posteriores al diagnóstico, y permitir el embarazo (1,2).

La insuficiencia ovárica prematura se define como la amenorrea (por lo menos de 4 meses) acompañada de 2 determinaciones de hormona foliculoestimulante mayores de 40 mU/l y estrógenos bajos, en mujeres menores de 40 años (1-3). La incidencia es de 1 en 10.000 mujeres menores de 20 años; 1 en 1000 mujeres menores de 30 años; y 1 en 100 en mujeres menores de 40 años (4,5).

Se involucraron 3 mecanismos probables en el desarrollo de la insuficiencia ovárica prematura:

- Aceleración de la apoptosis.
- Bloqueo de la maduración folicular.
- Activación folicular prematura.

Un gran número de causas se presumen como responsables de la insuficiencia ovárica prematura (3):

- Anormalidades cromosómicas o mutaciones genéticas.
- Desórdenes metabólicos.
- Desórdenes autoinmunes.
- Iatrogenia.
- Infecciones virales.
- Toxinas y otros factores del ambiente y los hábitos de vida.

A pesar de todas las causas posibles mencionadas, en la mayoría de los casos la etiología permanece desconocida (1,3,5,6).

La insuficiencia ovárica prematura provoca un cuadro clínico de deficiencia estrogénica y anovulación. Síntomas vasomotores, atrofia genitourinaria y dispareunia son algunos de ellos (3,5,6).

El 76% de los casos de insuficiencia ovárica prematura se desarrollan luego de una pubertad normal y de menstruaciones normales regulares establecidas (7). Algunas veces ocurre luego de la suspensión de los anticonceptivos orales, o como falla en la reanudación de las menstruaciones luego de un parto; en otras, tienen antecedentes de alteraciones menstruales previamente a la instalación del cuadro clínico florido. Sin embargo, el

10% se presenta como una amenorrea primaria. A pesar de que las pacientes manifiestan síntomas climatéricos, el 50% tiene una variable e impredecible función ovárica residual, y aproximadamente entre el 5 al 10% son capaces de lograr embarazo (2).

La insuficiencia ovárica prematura es mucho más que un conjunto de síntomas físicos. Los problemas psicosociales y reproductivos asociados a ella requieren una atención integral multidisciplinaria de estas pacientes. Comparadas con la población general, las mujeres con insuficiencia ovárica prematura tienen mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y óseas, como el infarto de miocardio y la osteoporosis (8).

En términos de secuelas psicológicas, se han reportado sentimientos de distrés y confusión al momento del diagnóstico e información acerca de la enfermedad. También se observan con frecuencia síntomas de ansiedad y depresión, con efectos negativos para la sexualidad de estas pacientes, lo que indica la necesidad de mejorar su atención integral (9).

No se han establecido aún criterios diagnósticos para insuficiencia ovárica prematura, sin embargo, es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías que provocan amenorrea (10). Dosajes hormonales, la hormona antimülleriana y el conteo folicular con ecografía transvaginal son estudios que habitualmente se utilizan para evaluar la reserva folicular (11). Las causas genéticas más comunes son anomalías cromosómicas del X y premutaciones de FMR1. La detección de anticuerpos carece de especificidad y sensibilidad (12).

Fisiopatología

El tamaño del *pool* folicular determina la concentración de los marcadores endocrinos.

La disfunción folicular y la depleción folicular son los mecanismos de acción más frecuentes de la insuficiencia ovárica prematura (6). La disfunción se refiere a que los folículos permanecen en los ovarios, pero un proceso patológico impide su normal funcionamiento (p. ej., una mutación en el receptor de la hormona foliculoestimulante) (6). En cambio, la depleción folicular indica que no quedan folículos primordiales en los ovarios. Esta condición puede deberse a una inadecuada cantidad de folículos primordiales inicial determinada intraútero, a un gasto acelerado de los folículos o a una destrucción folicular debido a tóxicos o enfermedades autoinmunes (6). Sin embargo, en la mayoría de los casos de insuficiencia ovárica prematura, la fisiopatología permanece desconocida.

Causas

Debido al gran número de causas posibles de insuficiencia ovárica prematura, surgieron diferentes cla-

sificaciones. En la **TABLA 1** podemos observar posibles causas de insuficiencia ovárica prematura según su etiología y en la **TABLA 2**, según su mecanismo de acción.

Causas genéticas

Las causas genéticas de la insuficiencia ovárica prematura pueden ser cromosómicas o causadas por genes, involucrando el cromosoma X o los autosomas (13). Las anomalías del cromosoma X representan el 13% de los casos, y la premutación del gen *Fragil mental retardation 1* (FMR1), el 6% (14). Además hay muchos reportes de polimorfismos y mutaciones en genes relacionados con formas esporádicas de esta enfermedad.

Anomalías cromosómicas

Las anomalías cromosómicas han sido descritas como una enfermedad familiar, pero también en forma esporádica, de insuficiencia ovárica prematura. Casi todas las formas de defectos están involucradas, incluida la monosomía del X (síndrome de Turner), la trisomía del X, mosaicismos del cromosoma X, deleciones y translocaciones balanceadas X/autosomas (12).

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner es la monosomía del cromosoma X (45,X). Su incidencia es de 1 en 2500 nacidas vivas. En el 60% de los casos junto con la línea celular 45,X se encuentran otra líneas celulares, que en circunstancias puede tener un cromosoma Y en su composición, conformando mosaicos (15). Clínicamente se presenta con fenotipo femenino, como una amenorrea primaria con talla baja, cuello en esfinge, cúbito valgo e infantilismo sexual (15). Las gónadas son disgenéticas y la falla ovárica se debe a una aceleración en la atresia folicular (16).

Trisomía del X

La trisomía del cromosoma X (47, XXX) es una aneuploidía que se observa en 1 de cada 1000 nacidas vivas, pero solo el 10% de los casos son diagnosticados. Si bien los mosaicos no son la forma más frecuente de presentación, pueden observarse aproximadamente en el 10%, cariotipos como 46,XX/47,XXX o 47,XXX/48,XXXX o incluso combinaciones con líneas celulares de síndrome de Turner como 45,X/47,XXX o 45,X/46,XX/47,XXX. Las características clínicas incluyen epicanto, hipertelorismo, fisuras palpebrales, defectos en los dedos, pie plano y *pectus excavatum*. La hipotonía e hiperextensibilidad suelen estar presentes (17). Existen múltiples reportes de trisomía X con insuficiencia ovárica prematura. Un estudio que realizó un *screening* genético en pacientes con insuficiencia ovárica prematura encontró que el 3% de los casos presentaba una trisomía del X (18).

Etiología	Factores de riesgo conocidos	Métodos diagnósticos
Genéticos	Anormalidades cromosómicas	Cariotipo
	Mutaciones de genes relacionados con la insuficiencia ovárica prematura ligados al X	Screening genético de FMR1, BMP-15
Metabólica	Mutaciones de genes relacionados con la insuficiencia ovárica prematura ligados a los autosomas	Screening genético de GDF-9, FOXL-2, FSHR, LHR, FSH-β, LH-β
	Galactosemia	Historia familiar, síntomas, niveles enzimáticos, screening genético de GALT
	Déficit de 17 hidroxilasa	Síntomas, niveles hormonas sexuales gonadales y adrenales, screening genético de 17α-hidroxilasa
Autoinmune	APS, s. del ojo seco, miastenia gravis, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico	Dosaje de diferentes anticuerpos y autoanticuerpos
Iatrogenia	Quimioterapia, radioterapia, cirugías	Dependiente de la edad y la dosis
Virus	HIV, parotiditis	Síntomas, anticuerpos
Ambiente, hábitos de vida	Tóxicos, cigarrillo	

APS (síndrome autoinmune pluriglandular)

TABLA 1. Clasificación de insuficiencia ovárica prematura por la etiología (3).

<p>Disfunción folicular <i>Defecto de señalización</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Mutación del receptor de hormona foliculoestimulante (FSHR). Mutación del receptor de hormona luteinizante (LHR). Pseudohipoparatiroidismo Tipo 1a (GNAS). <p><i>Defecto enzimático</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia aislada de 17α-hidroxilasa o 17,20 liasa (CYP 17a1). Deficiencia de aromatasa (CYP19). <p><i>Autoinmunidad</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ooforitis linfocítica autoinmune. Síndrome poliglandular autoinmune, incluyendo enfermedad tiroidea y adrenal. Poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (AIRE). <p>Depleción folicular <i>Insuficiencia inicial del número folicular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de blefarofimosis, ptosis y epicanto inverso (FOXL2). Disgenesia gonadal 46,XY (SRY y otros). Otros síndromes y genes asociados con una insuficiencia inicial del número de folículos que no han sido descritos. <p><i>Pérdida acelerada espontánea de folículos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Turner (completo y mosaicos). Trisomía y polisomías del X, variantes mosaico. Macrodeleciones Xp o Xq. Translocaciones autosómicas o del X.

TABLA 2 (1)

Rearreglos del cromosoma X

Existe una *región crítica* en el brazo largo del cromosoma X (Xq13.3 a q27) relacionada con la función y el desarrollo del ovario. Se han propuesto diferentes mecanismos, entre ellos, las deleciones y las translocaciones (19). Sin embargo, también se han descrito deleciones del brazo corto del cromosoma X. Consecuentemente, ambos brazos del cromosoma X parecen contener importantes genes involucrados en la función ovárica.

Genes involucrados en la insuficiencia ovárica prematura

Muchos genes han sido involucrados en el desarrollo de la insuficiencia ovárica prematura. Los genes responsables figuran en la **TABLA 3**.

BPM15 (bone morphogenetic protein 15)

El BMP15 está localizado en el Xp11,2, es miembro de una superfamilia de factores de crecimiento involucrada en diversos procesos celulares durante el desarrollo embrionario (20). Si bien en algunos estudios se ha encontrado alguna relación entre la BMP15 y la insuficiencia ovárica prematura, su contribución a la patogénesis es aún incierta (21).

FMR1 (fragile X mental retardation 1)

Un número creciente de publicaciones ha demostrado una asociación entre la insuficiencia ovárica prematura y las premutaciones para el síndrome de X frágil (*FMR1*) (23). El síndrome de X frágil es la causa

más común de retraso mental hereditario. La genética del síndrome es compleja. Los sujetos afectados tienen más de 200 repeticiones del triplete CGG en la región 5' no traducida del gen FMR1. Esto da como resultado la **mutación completa** que se refiere a un alelo con más de 200 repeticiones. Alelos con menos de 40 CGG son **normales**; repeticiones entre 40 y 55 es una zona **intermedia o zona gris**; y entre 55 y 200 es una zona relativamente inestable llamada **premutaciones (FIGURA 1)**.

Las premutaciones pueden expandirse a una mutación completa cuando es transmitida por las mujeres. En los hombres, la premutación puede permanecer igual, expandirse en menos o en más. Nuevos estudios sugieren que los alelos repetidos de la "zona gris" pueden estar asociados a la insuficiencia ovárica prematura (23).

Los portadores de la premutación del gen FMR1, que tienen entre 55 a 200 repeticiones, pueden no estar afectados. Sin embargo, además de la insufi-

	Genes	Localización de los genes
Genes ligados al X	BMP15	Xp11,2
	FMR1	Xq27,3
	FMR2	Xq28
Genes autosómicos	LHR	2q33-q36
	FSHR	2p21
	INHA	2p21
	FOXL2	3q23
	FOXO3	6q21
	ER α	6q25
	SF1	11q13
	ER β	14q23,2
	CYP19A1	15q21,1

TABLA 3. Genes involucrados en el desarrollo de la insuficiencia ovárica prematura (4).

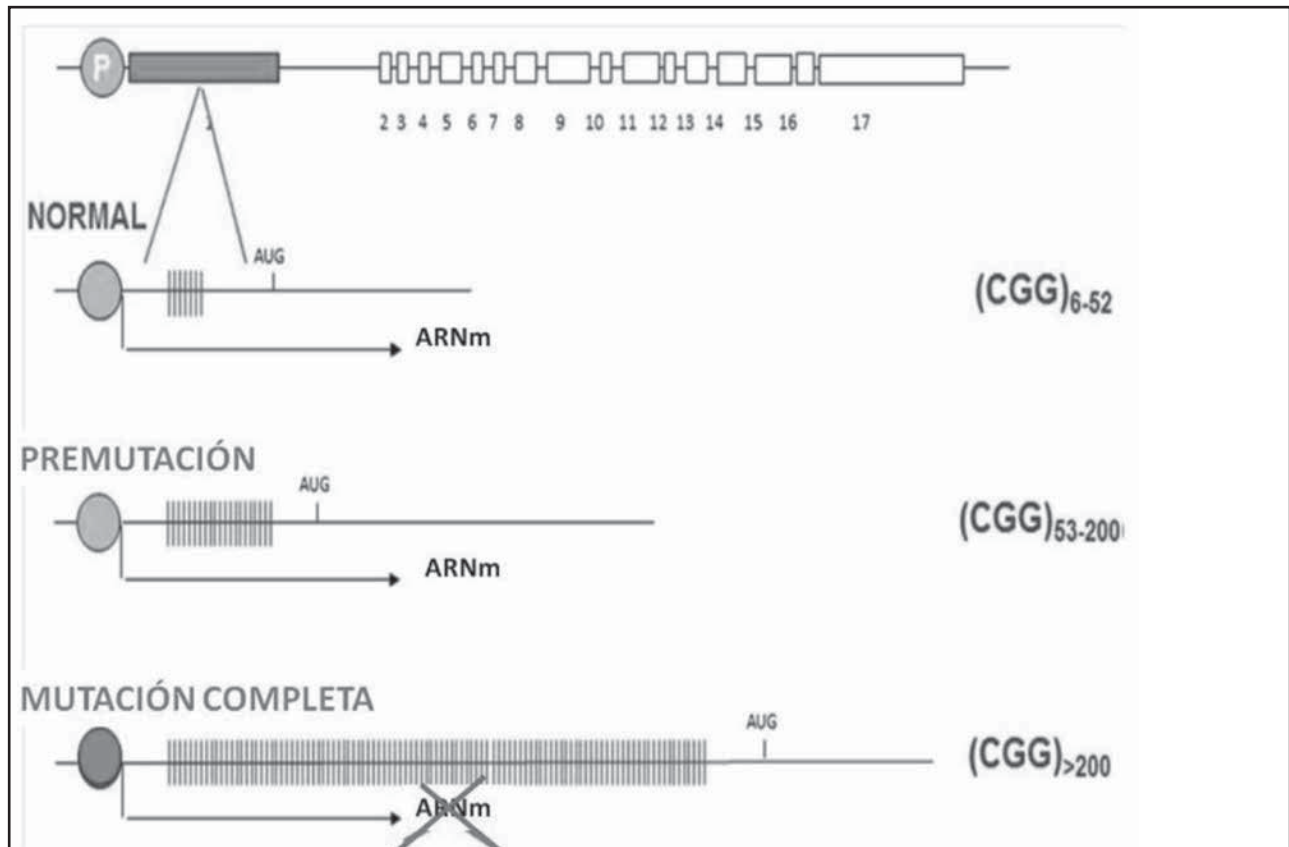


FIGURA 1. Repetición en la variación de los alelos del gen de FMR1 en pacientes normales, premutadas y con mutación completa (4).

ciencia ovárica prematura, los portadores de la premutación, particularmente los hombres, pueden presentar, junto con el síndrome del X frágil, un síndrome de ataxia-temblor (FXTAS) (24).

El 12 al 28% de las pacientes portadoras de premutaciones presenta insuficiencia ovárica prematura (22). El número de repeticiones de CGG parece influir en el momento de la menopausia.

El mecanismo por el cual la premutación causa una falla ovárica permanece desconocido. En los sujetos con premutaciones parece haber un aumento del ARNm del FMR1 y una disminución de la proteína de FMR1 (25).

A pesar de que en las mujeres con insuficiencia ovárica prematura se reduce su fertilidad, el embarazo puede ocurrir espontáneamente. Muchas de estas mujeres pueden estar intentando concebir o haciendo tratamientos de fertilidad en el momento que se les realiza el diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura. El conocimiento del riesgo de ser portadora de una premutación y tener un hijo con retraso mental ayuda a estas pacientes a decidir la utilización de óvulos propios o donados. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda el *screening* para la premutación FMR1 a todas las pacientes con insuficiencia ovárica prematura y con niveles elevados de hormona foliculoestimulante antes de los 40 años, previamente al inicio de un tratamiento de fertilidad (26).

FMR2 (fragil X 2 mental retardation syndrome)

El gen de FMR2 está localizado en el Xq28 y, del mismo modo que el gen de FMR1, contiene una repetición de un triplete de nucleótidos dentro del exón 1. También existen mutaciones completas y premutaciones. El mecanismo es similar al del gen FRM1 828. Se han descrito deleciones del gen FMR2 en mujeres con insuficiencia ovárica prematura (27).

Mutaciones del receptor de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante (FSHR y LHR)

Las mutaciones del gen del FSHR son el resultado de la producción de receptores que, o bien no se unen a la hormona foliculoestimulante o no pueden traducir la señal normalmente iniciada por la unión de la hormona al receptor para provocar hipogonadismo primario. Como se señaló anteriormente, una mutación del gen del FSHR que da como resultado la producción de receptores que se unen mal a la hormona foliculoestimulante fue identificado en algunas mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica prematura (28).

La mutación del gen del LHR ha sido reportada en mujeres con amenorrea secundaria, hormona luteinizante aumentada y hormona foliculoestimulante normal.

INHA (inhibina, alfa)

El gen *INHAA* codifica en 2q33-q36. Algunos estudios sugieren que el gen INHA estaría involucrado en la etiología de la insuficiencia ovárica prematura (29). La falla ovárica sería el resultado de mutaciones en el gen de *INHA*, lo que disminuye los niveles de inhibina y, como consecuencia, incrementa la concentración de hormona foliculoestimulante.

FOXL2 (forkhead box L2) y SF1 (splicing factor 1)

El gen *FOXL2* se localiza en el 3q23. Las mutaciones en el gen *FOXL2* son responsables de síndromes de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso (BPES) tipo I e insuficiencia ovárica prematura (30).

El gen *SF1*, localizado en el 11q13, también conocido como *NR5A1*, es esencial para el desarrollo gonadal. El *SF1* es crucial para la regulación de la expresión de las enzimas involucradas en la esteroidogénesis ovárica (31).

FOXO3a (forkhead box O3)

El gen *FOXO3a*, ubicado en 6q21, pertenece a una familia *forkhead* de genes, a la que también pertenecen los genes *FOXL2* y *FOXO1A*. La expresión del *FOXO3a* ocurre en el ovario, donde juega un rol en su desarrollo y función (32). Se necesitan más estudios para confirmar su relevancia en la determinación de insuficiencia ovárica prematura.

ER (receptor de estrógeno)

Los estrógenos actúan a través de receptores estrogénicos que tienen 2 subtipos: $ER\alpha$ y $ER\beta$, codificados respectivamente por los genes *ESR1* en 6q21.1 y *ERS2* en 14q23.2 (33). Se ha encontrado una significativa asociación entre el *ESR1* y el *CYP19* (citocromo P450) en el desarrollo de la insuficiencia ovárica prematura (34).

Desórdenes metabólicos

La *galactosemia* es una enfermedad hereditaria causada por el déficit de la galactosa 1-fosfato uridil transferasa (GALT). La galactosemia clásica conduce a diversos niveles de disfunción ovárica (35). Si bien la morfología de los ovarios al momento del nacimiento era normal, al examinar los ovarios en mujeres jóvenes con galactosemia, se ha observado una disminución del número de folículos primordiales. Se ha hipotetizado como mecanismo de acción que la acumulación de galactosa sería tóxica y provocaría un daño directo sobre los ovarios (35).

La deficiencia de 17α -hidroxilasa también se ha postulado como causa de insuficiencia ovárica prematura (36).

Causas autoinmunes

La etiología autoinmune constituye aproximadamente el 5% de los casos de insuficiencia ovárica prematura (37). Varios estudios sugieren que muchos de los casos se deben al resultado de la acción directa de la autoinmunidad sobre los ovarios.

La presencia de anticuerpos circulantes contra las células productoras de esteroides y la infiltración linfocitaria del tejido ovárico es la característica de la insuficiencia ovárica autoinmune (37). Además de los autoanticuerpos, la alteración de las células T y la disminución del número y la actividad de las *células natural killer* pueden ser responsables del daño autoinmune a los ovarios (36).

Una de las razones por las que se comenzó a sospechar de la autoinmunidad como causa de insuficiencia ovárica prematura fue su asociación con enfermedades endocrinas autoinmunes. Estos autoanticuerpos muestran cierta especificidad por las enzimas involucradas en la producción de las hormonas esteroideas, como la p450 17 α -hidroxilasa (38).

La insuficiencia ovárica prematura puede presentarse en forma aislada o como parte de una enfermedad autoinmune poliglandular. Se han descrito algunos anticuerpos en formas aisladas de insuficiencia ovárica prematura; se han identificado anticuerpos contra la zona pelúcida en el 5,6%, que inhiben el desarrollo folicular. También anticuerpos contra los FSHR y LHR. Se han encontrado anticuerpos antitiroideos, anticélulas de la pared gástrica, células de Langerhans y receptor para acetilcolina y anticuerpos anti-ADN en pacientes con insuficiencia ovárica prematura (38). Sin embargo, debido a la baja especificidad de los anticuerpos anticélulas productoras de esteroides, no se recomienda su dosaje de rutina para realizar el diagnóstico (1).

El 10% de las mujeres con enfermedad de Addison presenta insuficiencia ovárica prematura; en aquellas con síndrome autoinmune poliglandular tipo 1 (APS1), la frecuencia es mucho mayor, del 50 al 60% (37).

Hay abundante evidencia que indica que la autoinmunidad es responsable de la insuficiencia ovárica prematura en los casos asociados a enfermedades tiroideas autoinmunes, enfermedad de Addison y otras poliendocrinopatías autoinmunes. En los casos aislados de insuficiencia ovárica prematura, la evidencia del origen autoinmune no es tan fuerte (38).

Iatrogenia

La quimioterapia y la radioterapia, terapias de diferentes enfermedades neoplásicas, son la causa de buena parte de las insuficiencias ováricas prematuras (39). Los efectos de la quimioterapia y la radioterapia dependen del tipo de droga, la dosis y el lugar de irradiación (40).

La ciclofosfamida es un agente alquilante no célula-específico que provoca un riesgo del 40% de sufrir una insuficiencia ovárica prematura (40). Se ha reportado que los agentes alquilantes son tóxicos de alto riesgo para las gónadas, mientras los vinca alcaloides, antraciclina y antimetabolitos son de bajo riesgo (41). El estudio histológico de los ovarios después del tratamiento con agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclina, vinca alcaloides o prednisona muestra fibrosis cortical, daño de los vasos sanguíneos y una reducción del número de folículos (42). Las drogas antineoplásicas interrumpen los procesos celulares, frenan la proliferación celular y, por lo tanto, causan daño folicular y del estroma ovárico (41). Durante la quimioterapia, el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas parece prevenir el daño ovárico, ayuda a mejorar la función ovárica y a aumentar las chances de embarazo luego del tratamiento.

El 26% de las pacientes que reciben radioterapia en el abdomen sufre insuficiencia ovárica prematura (40). A pesar de los esfuerzos que se realizan para proteger los ovarios durante el tratamiento radiante, es muy difícil conservar su funcionamiento. Incluso la irradiación craneal puede afectar la ovulación y la fertilidad por la alteración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (41).

Cirugías como la histerectomía pueden también causar insuficiencia ovárica prematura por afectación de la circulación ovárica o por inflamación (43).

Virus

Varios casos de de ooforitis, posteriores a una infección por el virus de las paperas, se han reportado como causantes de insuficiencia ovárica prematura (3).

También se han reportado casos de insuficiencia ovárica prematura en pacientes HIV positivas. Los estudios indican que la infección o el tratamiento con los retrovirales causan empeoramiento de la función ovárica, de la fertilidad y, finalmente, insuficiencia ovárica prematura (44).

Tóxicos, medio ambiente y hábitos de vida

En las últimas 5 décadas se ha comprobado que el humo del *cigarrillo* es un tóxico reproductivo, ya se ha demostrado una fuerte relación entre el tabaquismo y la disminución de la fertilidad. Se ha reportado que en las mujeres fumadoras, se adelanta la edad de la menopausia entre 1 a 4 años (45). Hay varios posibles mecanismos por los cuales el humo del cigarrillo puede estar involucrado en el adelanto de la edad de la menopausia (46). Los estudios sugieren que las fumadoras tienen niveles más elevados de hormona foliculoestimulante y hay cambios en los niveles de la hormona antimülleriana (47). Las toxinas del tabaco pueden afectar la reserva

ovárica, acelerando la atrofia folicular y la atresia a través de la apoptosis de los folículos primordiales (48).

Entre los disruptores endocrinos que producen insuficiencia ovárica prematura se encuentran el éter metílico de etinilenglicol, 2 bis bromometil, 1-3 propanodiol, benzopireno, dimetil-benzantraceno.

Sustancias químicas naturales como fitoestrógenos, genisteína y coumestranos, que se encuentran en los alimentos, también actúan como disruptores endocrinos. Tienen baja afinidad por los receptores estrogénicos. Algunos de ellos son componentes de las leches de fórmula que se utilizan para la alimentación de los lactantes. También se encontraron en la materia fecal de los infantes que consumían leche de soja (49).

Los tóxicos ambientales, incluidos los disruptores endocrinos, metales pesados, solventes, pesticidas, plásticos, químicos industriales y humo de cigarrillo, se asociaron con efectos adversos en la reproducción y falla ovárica. Sin embargo, los mecanismos de acción de estos tóxicos no están completamente dilucidados.

Presentación clínica

En ausencia de otros síntomas, los trastornos menstruales o los cambios en el ritmo menstrual pueden ser la primera señal de insuficiencia ovárica prematura. La ausencia de menstruación en jóvenes de 15 años (amenorrea primaria) o el cese de menstruaciones por más de 4 meses (amenorrea secundaria) justifican el inicio del estudio para llegar al diagnóstico. Los estudios también deberían realizarse en jóvenes con oligomenorreas o en aquellas que tengan menos de 9 ciclos por año (1).

Los niveles séricos de gonadotropinas están elevados y los estrógenos, bajos. La deficiencia estrogénica provoca sofocos, sudores nocturnos y sequedad vaginal. Sin embargo, debido a la función intermitente del ovario presente en el 50 al 70% de las mujeres con insuficiencia ovárica prematura, se puede observar ausencia de síntomas vasomotores o sequedad vaginal. Este hecho no debe disuadirnos de hacer el diagnóstico en mujeres jóvenes con trastornos menstruales (50).

El modo de presentación puede ser variable: trastornos del ciclo, infertilidad o síntomas vasomotores. Algunas pacientes debutan con síntomas de déficit estrogénico en las pastillas de placebo, aquellas que están tomando anticonceptivos orales (51).

Otras de las características para tener en cuenta son la presencia de síntomas como la anorexia, la disminución de peso, dolor abdominal, debilidad, fatiga o aumento de la pigmentación de la piel, sugerentes de insuficiencia adrenal (52).

Tener en cuenta la historia personal o familiar de enfermedades autoinmunes, como falla poliglandular autoinmune, hipotiroidismo, enfermedad de Graves, in-

suficiencia adrenal primaria, vitíligo, miastenia gravis, hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea recurrente y diabetes tipo I (52).

El antecedente familiar de insuficiencia ovárica es relevante ya que el 10% de los casos son familiares. Se debe investigar historia familiar de síndrome de X frágil, retardo mental, retraso madurativo, parkinsonismo, temblor, ataxia o demencia porque aproximadamente el 6% de las insuficiencias ováricas primarias se asocian con premutaciones del gen FMR1 (25).

Durante el examen físico deben buscarse estigmas de síndrome de Turner, como talla baja, cuello en esfinge, cúbito valgo. La mayoría de las mujeres con insuficiencia ovárica prematura tienen un desarrollo normal y no presentan defectos físicos. Pero ocasionalmente puede encontrarse ptosis (síndrome blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso), bocio (enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto).

Aspectos psicosociales de la insuficiencia ovárica prematura

Las secuelas psicológicas reportadas por las pacientes con insuficiencia ovárica prematura fueron angustia y confusión al momento de realizar el diagnóstico. Aumento de la ansiedad y depresión, timidez, baja autoestima y efectos negativos sobre la sexualidad fueron algunos de los síntomas manifestados por estas mujeres (9).

Un pobre funcionamiento psicosocial se ha asociado a la insuficiencia ovárica prematura (53). La mayor problemática se manifiesta a través de los problemas de fertilidad y síntomas menopáusicos, especialmente sofocos y sudores nocturnos.

La infertilidad suele ser devastadora para aquellas mujeres que esperaban tener hijos en el futuro. Sin embargo, el impacto psicológico no siempre depende de la planificación de hijos o del número de hijos que tenían previamente. Para algunas mujeres lo más importante es la pérdida de la capacidad potencial de procrear (9).

Los síntomas vasomotores, como los sofocos y el sudor nocturno, pueden tener diferente connotación dependiendo de la causa de la insuficiencia ovárica prematura. Si es una mujer sobreviviente de un cáncer, los síntomas vasomotores le pueden parecer un efecto adverso aceptable al hecho de sobrevivir a un cáncer. En cambio, si la causa de la insuficiencia ovárica prematura es idiopática, los síntomas provocarán angustia y ansiedad (54).

Las mujeres con insuficiencia ovárica prematura son un grupo heterogéneo, y es probable que el impacto que provoca en el funcionamiento psicosocial esté influenciado por una serie de factores, incluyendo la causa, la edad y etapa de la vida en que se realizó el diagnóstico (55).

Las mujeres más jóvenes pueden tener mayor dificultad para enfrentar los síntomas menopáusicos, si no cuentan con una adecuada red de contención. El estigma de la menopausia suele ser más importante a edades tempranas (56). Las pacientes que se adaptan a la insuficiencia ovárica prematura mejoran el funcionamiento psicosocial.

En diferentes estudios se ha reportado insatisfacción de las pacientes al momento del diagnóstico. Las mujeres perciben la necesidad de que los médicos destinen más tiempo a informarlas sobre la patología, consecuencias, pronóstico y posibles tratamientos. La información inadecuada puede ser motivo de angustia, sumada a la que provoca la enfermedad (57).

Varios estudios sugieren que diferentes tipos de estrés activan el sistema endocrino, lo que puede provocar cambios inmunológicos (58). Por otra parte, recientes publicaciones indican que el estrés crónico podría incrementar la vulnerabilidad para padecer diferentes enfermedades (59).

Si bien en el campo de la psicoimmunoneuroendocrinología, el papel del estrés es importante ante la aparición de una enfermedad física, en la práctica es difícil identificar si un determinado evento es el causante del cese de las menstruaciones (59).

En un estudio argentino, no encontraron síntomas de depresión en las pacientes con insuficiencia ovárica prematura, pero sí cuadros de ansiedad (60). Ellos encontraron eventos de estrés psicosocial sucedidos durante un año antes del cese de las menstruaciones. Podríamos plantear entonces la posibilidad de que un evento que someta a las mujeres a un estrés marcado pueda funcionar como puntapié inicial para el desencadenamiento de eventos neurobiológicos, inmunológicos y hormonales, que finalmente concluyan en una insuficiencia ovárica.

Diagnóstico

El diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura se puede realizar en mujeres menores de 40 años con irregularidades menstruales y niveles de hormona foliculoestimulante mayores de 40 mU/l. No se requiere la presencia de amenorrea para el diagnóstico, debido a que muchas mujeres tienen ciclos espontáneos por la función ovárica intermitente, que se mantiene en ocasiones hasta varios años después de iniciado el proceso. En las pacientes con función ovárica intermitente, la medición de la hormona foliculoestimulante puede ser engañosa y encontrarse en valores no tan altos, por ejemplo, 15 mU/l; pero si esto se acompaña con estradiol alto, 80 pg/ml, ya está indicando una disminución de la fertilidad y ocultando una posible insuficiencia ovárica prematura.

La evaluación de una insuficiencia ovárica prematura oculta puede realizarse con los elementos clásicos

para valorar la reserva ovárica, que son: niveles de hormona foliculoestimulante en 3º día del ciclo, hormona antimülleriana y conteo ecográfico de folículos antrales.

La presencia de síntomas vasomotores, como los sofocos, sudores nocturnos y sequedad vaginal, es sugestiva de insuficiencia ovárica prematura, ya que no suelen estar presentes en otras causas de alteraciones menstruales. Sin embargo, como ya mencionamos, la ausencia de estos síntomas no descarta el diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura, porque muchas mujeres, a causa de la función intermitente de los ovarios, tienen niveles de estradiol que las mantienen asintomáticas.

Es importante realizar un diagnóstico temprano de la insuficiencia ovárica prematura para prevenir las posibles complicaciones a largo plazo, como la osteoporosis y enfermedad cardiovascular (51). Una vez que se efectúa el diagnóstico, otras evaluaciones deberán realizarse para determinar la causa y la presencia de enfermedades coexistentes.

Aproximadamente el 3% de las mujeres con insuficiencia ovárica primaria o prematura pueden tener una insuficiencia adrenal autoinmune asintomática (52). Como *screening* se debería solicitar anticuerpos antiadrenal y anticuerpos anti-21 hidroxilasa. Generalmente, el desarrollo de los trastornos menstruales asociados a la insuficiencia ovárica prematura precede en varios años la aparición de la insuficiencia adrenal sintomática. Las mujeres en quienes se detecta autoinmunidad adrenal tienen un riesgo del 50% de sufrir insuficiencia adrenal.

No hay marcadores séricos válidos que puedan predecir potenciales pacientes de insuficiencia ovárica prematura. Los anticuerpos antiovarios que pueden medirse en suero no son constantes, por lo tanto, no se recomienda su utilización (61).

Las mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica prematura tienen un mayor riesgo de padecer hipotiroidismo autoinmune. Por ello se recomienda la evaluación tiroidea con tirotrófina y anticuerpos antiperoxidasa.

El cariotipo es otro de los estudios básicos que deben realizarse en mujeres con insuficiencia ovárica prematura.

Hay una relación establecida entre la insuficiencia ovárica prematura y la premutación del gen FMR1, responsable del síndrome de X frágil (62). En casos familiares de insuficiencia ovárica prematura se ha encontrado el 14% de asociación con premutación del gen FMR1 y en casos esporádicos, la prevalencia es del 2%. Diferentes organizaciones profesionales recomiendan el *screening* de la premutación del gen FMR1 a las mujeres con insuficiencia ovárica prematura (27).

La insuficiencia ovárica primaria implica un riesgo de osteoporosis, por lo tanto, la densitometría ósea puede utilizarse como método de evaluación (1).

Tratamiento

Se deberá proveer a las mujeres de una adecuada información y consejería para aceptar este difícil diagnóstico. Idealmente las pacientes deberían ser atendidas en centros especializados en menopausia, donde puedan satisfacer todas las necesidades que se presenten.

La terapia hormonal es el pilar del tratamiento de la insuficiencia ovárica prematura. La recomendación es continuar hasta la edad de la menopausia natural. Puede utilizarse hormonoterapia o anticoncepción combinada con estrógeno-gestágeno. Estos últimos son más aceptados en mujeres más jóvenes. Las mujeres con insuficiencia ovárica prematura necesitan dosis más altas de estrógenos que las que se utilizan en la terapia de reemplazo hormonal en pacientes con síndrome climatérico a una edad adecuada.

No hay evidencia de que la hormonoterapia en estas mujeres aumente el riesgo de cáncer de mama (63).

Algunas pacientes reportan disminución de la libido o disfunción sexual a pesar de estar recibiendo una adecuada dosis de estrogenoterapia. En estos casos se podría considerar la administración de andrógenos (64).

El uso de antirresortivos, como los bifosfonatos, calcio y vitamina D, se recomienda en aquellas pacientes con osteoporosis.

Las pacientes con diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura tienen un riesgo de embarazo espontáneo del 5 al 15%. Durante el período de intermitencia de la función ovárica se pueden utilizar inductores de la ovulación y realizar tratamiento de fertilidad. En los casos en que no es posible utilizar los óvulos de la paciente, porque los ovarios no responden a la estimulación, o bien porque es una portadora de una premutación del gen FMR1 (X frágil), se recomienda un tratamiento de alta complejidad como una fertilización in vitro, con óvulos donados. Pueden utilizarse técnicas como preservación de ovocitos o de embriones cuando, por algún motivo, se debe postergar el embarazo. La preservación de tejido ovárico aún se considera experimental, a pesar de que hay varias publicaciones al respecto (65).

En las mujeres que no desean embarazo debe considerarse el uso de la anticoncepción hormonal.

Como ya se ha mencionado, el diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura es traumático para la mayoría de las pacientes. Se han reportado altos niveles de ansiedad y depresión en las escalas comparadas con un grupo control (66).

Al igual que con todos los diagnósticos que alteran los planes de vida, el acompañamiento, el aliento y la contención ayudan a retomar el control y la confianza en sus vidas. El sentimiento de dolor y pérdida de la posibilidad de tener hijos es esperable en estas mujeres. La discusión sobre el proceso de duelo luego del diag-

nóstico y una comunicación abierta en la pareja puede ser de gran ayuda. De acuerdo con el nivel de ansiedad y depresión, es necesaria la consulta con un especialista en forma de terapia individual o grupal (67).

Conclusiones

La insuficiencia ovárica prematura se define como la amenorrea (por lo menos de 4 meses) acompañada de 2 determinaciones de hormona foliculoestimulante mayores de 40 mU/l y estrógenos bajos, en mujeres menores de 40 años.

A pesar de que se conocen cada vez más causas de insuficiencia ovárica prematura, la mayoría, entre el 75 al 90% de los casos, permanecen desconocidas.

El síndrome de Turner (45 X) es la causa más frecuente de insuficiencia ovárica prematura.

La prevalencia de las premutaciones de FMR1 se estima en el 2% en casos esporádicos y entre el 12 al 14% en los casos familiares.

Los defectos de los genes somáticos y del X incluyen mutaciones en FOXL2, 4ENIF1, STAG3, NR5A1, BMP15, FSHR, galactosemia y enzimas que intervienen en la esteroidogénesis.

Aproximadamente el 4% de las pacientes con insuficiencia ovárica prematura presenta ooforitis linfocítica autoinmune y anticuerpos antiadrenal.

La quimioterapia y la radioterapia son la causa tóxica más común de insuficiencia ovárica prematura. Sin embargo, debe tenerse en cuenta el creciente avance de los tóxicos ambientales, como el cigarrillo y otros, que actúan como disruptores hormonales.

Se recomienda el *screening* de anticuerpos antiadrenal (anticuerpos anti-21 hidroxilasa) en las pacientes con ooforitis autoinmunes. También debe evaluarse la enfermedad tiroidea autoinmune con tirotrófina y anticuerpos antitiroideos.

La insuficiencia ovárica prematura se caracteriza por oligomenorrea o amenorrea, con gonadotrofinas elevadas y estradiol bajo. Clínicamente presentan síntomas de déficit estrogénico como sofocos, sudoración nocturna, sequedad vaginal. Sin embargo, en muchas pacientes, la intermitencia de la función ovárica hace que estos síntomas no se manifiesten.

Es importante la prevención de la osteoporosis y de la enfermedad coronaria a largo plazo.

Luego del diagnóstico es necesario evaluar la posibilidad de otras enfermedades coexistentes.

El manejo de la paciente con insuficiencia ovárica prematura debe comenzar con una adecuada información, y contención y apoyo al momento del diagnóstico.

Se recomienda la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y gestágenos para el alivio de los síntomas vasomotores y la prevención de la osteoporosis (Grado

1B). La terapia hormonal debe mantenerse hasta los 50 años, que es la edad natural de la menopausia (Grado 2B). Se puede utilizar androgenoterapia (Grado 2B).

Para el tratamiento de la infertilidad, la recomendación son las técnicas de reproducción asistida (fecundación in vitro) con óvulos donados, ya que son los que logran mejor resultados.

Queda abierta la puerta para una exploración sobre la relación entre los cambios inmunológicos y hormonales de esta patología, relacionados con el estrés. Pensando en los aspectos psicológicos no solo como la lógica consecuencia de una enfermedad que cambia los planes de vida de una persona, sino también como un probable origen de ella. En algunas mujeres, las situaciones traumáticas o de estrés crónico podrían predisponer o colocar en una situación de mayor vulnerabilidad para la aparición de la insuficiencia ovárica prematura. Son necesarias investigaciones al respecto, dirigidas a la búsqueda de otra posible causa de insuficiencia ovárica prematura y, de este modo, desarrollar estrategias adecuadas para su prevención.

Referencias

- De Vos M, Devroey P, Fauser BCJ. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 2010 September 11;376(9744):911-921.
- Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46, XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005;84:958.
- Jin M, Yu YQ, Huang HF. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci China Life Sci*. 2012;55:677-686.
- Cordts EB, Christofolini DM, Dos Santos AA, Bianco B, Barbosa CP. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Mar;283(3):635-643.
- Vujovic S, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, et al; European Menopause and Andropause Society (EMAS). EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010 Sep;67(1):91-3.
- Nelson LM. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360:606-14.
- Bachelot A, Rouxel A, Massin N, et al. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:179-187.
- Wellons M. Cardiovascular disease and primary ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med*. 2011;29:328-341.
- Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric*. 2011; 14:428-437.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2008;90:S219-225.
- Younis JS. Ovarian aging and implications for fertility female health. *Minerva Endocrinol*. 2012;37:41-57.
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*. 2005;11:391-410.
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Horm Res*. 2007;68(4):196-202.
- Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;97:189-194.
- Bianco B, Nunes Lipay MV, Guedes AD, Verreschi IT. Clinical implications of the detection of Y-chromosome mosaicism in Turner's syndrome: report of 3 cases. *Fertil Steril*. 2008;90(4):1197.e17-1197.e20.
- Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet*. 1999;89:186.
- Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47, XXX). *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:8.
- Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril*. 2003;80(4):1052-1054.
- Persani L, Rossetti R, Cacciatori C, Bonomi M. Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2009;33(1):35-41.
- Hogan BL. Bmps: multifunctional regulators of mammalian embryonic development. *Harvey Lect*. 1996;92:83-98.
- Tiotiu D, Alvaro Mercadal B, Imbert R, Verbist J, De-meestere I, De Leener A, et al. Variants of the BMP15 gene in a cohort of patients with premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2010;25(6):1581-1587.
- Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study--preliminary data. *Am J Med Genet*. 1999;83:322.
- Bodega B, Bione S, Dalprà L, et al. Influence of intermediate and uninterrupted FMR1 CGG expansions in premature ovarian failure manifestation. *Hum Reprod*. 2006;21:952.
- Hagerman RJ, Leavitt BR, Farzin F, et al. Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the FMR1 premutation. *Am J Hum Genet*. 2004;74:1051.
- Sullivan AK, Marcus M, Epstein MP, et al. Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction. *Hum Reprod*. 2005;20:402.

26. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: Screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1483.
27. Murray A, Webb J, Dennis N, Conway G, Morton N. Microdeletions in FMR2 may be a significant cause of premature ovarian failure. *J Med Genet.* 1999;36(10):767-770.
28. Voican A, Bachelot A, Bouligand J, et al. NR5A1 (SF-1) mutations are not a major cause of primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1017.
29. Shelling AN, Burton KA, Chand AL, van Ee CC, France JT, Farquhar CM, et al. Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2000;15(12):2644-2649.
30. Pisarska MD, Bae J, Klein C, Hsueh AJ. Forkhead l2 is expressed in the ovary and represses the promoter activity of the steroidogenic acute regulatory gene. *Endocrinology.* 2004;145:3424-3433.
31. Park M, Shin E, Won M, Kim JH, Go H, Kim HL, et al. FOXL2 interacts with steroidogenic factor-1 (SF-1) and represses SF-1-induced CYP17 transcription in granulosa cells. *Mol Endocrinol.* 2010;24(5):1024-1036.
32. Watkins WJ, Umbers AJ, Woad KJ, Harris SE, Winship IM, Gersak K, et al. Mutational screening of FOXO3A and FOXO1A in women with premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1518-1521.
33. Yoon SH, Choi YM, Hong MA, Lee GH, Kim JJ, Im HJ, et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms in patients with idiopathic premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2010;25(1):283-287.
34. Kim S, Pyun JA, Kang H, Kim J, Cha DH, Kwack K. Epistasis between CYP19A1 and ESR1 polymorphisms is associated with premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2010 [Epub ahead of print].
35. Rubio-Gozalbo ME, Gubbels CS, Bakker JA, et al. Gonadal function in male and female patients with classic galactosemia. *Hum Reprod Update.* 2010;16:177-188.
36. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int.* 2009;15:72-75.
37. Husebye ES, Lovas K. Immunology of Addison's Disease and Premature Ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2009;38:389-405.
38. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Human Reproduction Update.* 2008;14(4):359-366.
39. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, et al. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:386-405.
40. Fleischer RT, Vollenhoven BJ, Weston GC. The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility in premenopausal women. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66:248-254.
41. Meirou D, Biederman H, Anderson RA, et al. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol.* 2010; 53:727-739.
42. Meirou D, Dor J, Kaufman B, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod.* 2007;22:1626-1633.
43. Read MD, Edey KA, Hapeshi J, et al. The age of ovarian failure following premenopausal hysterectomy with ovarian conservation. *Menopause Int.* 2010;16:56-59.
44. Ohl J, Partisani M, Demangeat C, et al. Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38:313-317.
45. Mark-Kappeler C, et al. Xenobiotic Effects on Ovarian Preantral Follicles. *Biology of Reproduction.* 2011;85:871-883.
46. Neal MS, Zhu J, Foster WG. Quantification of benzo[a]pyrene and other PAHs in the serum and follicular fluid of smokers versus non-smokers. *Reprod Toxicol.* 2008;25:100-106.
47. Kinney A, Kline J, Kelly A, et al. Smoking, alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years. *Hum Reprod.* 2007;22:1175-1185.
48. Di Prospero F, Luzi S, Iacopini Z. Cigarette smoking damages women's reproductive life. *Reprod Biomed Online.* 2004;8:246-247.
49. Cao Y, Calafat AM, et al. Isoflavonas in urine saline and blood of infants date from a pilot study on the estrogenic activity of formulate J *Expo Sci Environ Epidemiol.* 2009;19:223-34.
50. Hubayter ZR, Popat V, Vanderhoof VH, et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2010;94:1769.
51. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, et al. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2002;99:720.
52. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, Nelson LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic autoimmune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2002;17:2096.
53. Deeks AA, Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric.* 2011;14:565-72.
54. Boughton M, Halliday L. A challenge to the me-

- nopause stereotype: young Australian women's reflections of 'being diagnosed' as menopausal. *Health Soc Care Commun.* 2008;16:565-72.
55. Rebar RW. Premature ovarian 'failure' in the adolescent. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1135:138-45.
56. Smith MJ, Mann E, Mirza A, Hunter MS. Men and women's perceptions of hot flushes within social situations: are menopausal women's negative beliefs valid? *Maturitas.* 2011;69:57-62.
57. Groff AA, Covington SN, Halverson LR, Fitzgerald OR, Vanderhoof V, Calis K, Nelson LM. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2005;83:1734-1741.
58. Garssen B, Goodkin K. On the role of immunological factors as mediators between psychosocial factors and cancer progression. *Psychiatry Res.* 1999;85:51-61.
59. Kemeny M. Psychoneuroimmunology update. *Semin Gastrointest Dis.* 1999;10:20-29.
60. Broner de Taraciuk M, Nolting M, Fernandez G, Colela D, Onetto C, Straminsky V. Psychological assessment of patients with premature ovarian failure. *Gynecological Endocrinology.* 2008 Jan;24(1):44-53.
61. Novosad JA, Kalantaridou SN, Tong ZB, Nelson LM. Ovarian antibodies as detected by indirect immunofluorescence are unreliable in the diagnosis of autoimmune premature ovarian failure: a controlled evaluation. *BMC Womens Health.* 2003;3:2.
62. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, et al. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril.* 2007;87:456.
63. Ewertz M, Mellekjaer L, Poulsen AH, et al. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer.* 2005;92:1293-7.
64. Kingsberg S. Testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med.* 2007;4(Suppl 3):227-34.
65. Silber S, Kagawa N, Kuwayama M, Gosden R. Duration of fertility after fresh and frozen ovary transplantation. *Fertil Steril.* 2010 [February 18; Epub ahead of print].
66. Davis M, Ventura JL, Wieners M, et al. The psychosocial transition associated with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency: illness uncertainty, stigma, goal flexibility, and purpose in life as factors in emotional health. *Fertil Steril.* 2010;93:2321.
67. Nelson LM. Spontaneous premature ovarian failure: young women, special needs. *Menopause Management.* 2001;10:1.

Manejo de la hiperprolactinemia en la mujer

Hyperprolactinemia management in women

Lorena Bozza; Alejandra Belardo

Servicio de Ginecología, Sección Endocrinología Ginecológica, Hospital Italiano de Buenos Aires
E-mail: alejandra.belardo@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

Los trastornos en la secreción de prolactina son un desorden endocrino relativamente común, con una incidencia de 23,9 por cada 100.000, y los prolactinomas son la enfermedad neuroendocrina más frecuente. Estos trastornos son más prevalentes en mujeres en edad reproductiva. La determinación de prolactina se debe realizar ante toda paciente sintomática (hipogonadismo, galactorrea, infertilidad, alteraciones del ciclo menstrual). El diagnóstico de hiperprolactinemia se basa en la medición de prolactina en suero en condiciones basales. Si bien existen diferentes recomendaciones en cuanto a la necesidad o no de repetir la muestra para confirmar el diagnóstico, una alternativa para considerar podría ser que las pacientes con valores de prolactina ≥ 42 ng/ml fueran tratadas sin necesidad de realizar un segundo dosaje confirmatorio, mientras que en las pacientes con prolactina ≥ 25 y ≤ 41 ng/ml, sería conveniente realizar el segundo dosaje para confirmar el diagnóstico. La macroprolactina no posee actividad biológica y se debe solicitar en pacientes con hiperprolactinemia asintomática. Luego de constatar el valor elevado de la prolactina sérica, es necesario determinar su origen. Las causas posibles de hiperprolactinemia son desde fisiológicas, que no requieren tratamiento, idiopática, microprolactinomas o macroprolactinomas, ciertos fármacos, o secundario a otras patologías (síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, insuficiencia renal o hepática). El objetivo del tratamiento es disminuir los niveles de prolactina, restaurar la función gonadal y reducir el tamaño tumoral. El tratamiento de elección es con cabergolina por un lapso aproximado de 2 años. La dosis de inicio es de entre 0,25 a 0,50 mg semanal, con la comida o antes de acostarse, para mejorar la tolerancia y disminuir la aparición de efectos adversos. Se recomienda la monitorización del tratamiento al mes de iniciada la medicación para ajustar la dosis. El riesgo de recurrencia luego de la suspensión oscila entre el 26 y el 69% y es más frecuentes en el primer año. Para las pacientes con hiperprolactinemia secundaria a otras patologías es necesario tratar la patología de base. En las pacientes sintomáticas con hiperprolactinemia inducida por fármacos es controvertido el uso de agonistas DOPA, por lo tanto, considerar cambiar el fármaco por otro que no produzca hiperprolactinemia, o considerar la administración de anticonceptivos orales para restaurar la función gonadal.

Palabras clave: hiperprolactinemia, cabergolina, microprolactinoma, macroprolactinemia.

Abstract

Disorders in prolactin secretion are a relatively common endocrine condition with an incidence of 23.9 per 100.00, being prolactinomas the most frequent neuroendocrine disease. These disorders are more prevalent in women in their reproductive age. The prolactin determination should be performed to every symptomatic patient (hypogonadism, galactorrhea, infertility, abnormal menstrual cycle). Hyperprolactinemia diagnosis is based on measuring prolactin in serum at basal conditions. Despite the fact that there are different recommendations regarding the need of repeating the sample to confirm the diagnosis, there is an alternative that could be considered. Prolactin ≥ 42 ng/ml could be treated without needing a second dosage, whilst it would be convenient for patients with values of prolactin ≥ 25 and ≤ 41 ng/ml to have a second dosage to confirm the diagnosis. Macroprolactin does not have bioactivity and must be requested for patients with hyperprolactinemia that are asymptomatic. Once the elevated prolactin values have been confirmed, the origin must be determined. Causes for hyperprolactinemia vary from physiological which do not require treatment; idiopathic; microprolactinomas or macroprolactinomas; drugs or other pathologies (polycystic ovary syndrome, hyperthyroidism, renal or hepatic failure). The goal of the treatment is to reduce prolactin levels, to restore gonadal function and to reduce tumor size. The treatment of choice is cabergoline during approximately 2 years. Monitoring the treatment a month after its start is recommended so as to adjust the dose. Risk of recurrence after its suspension oscillates between 26 and 69% and is most frequent during the first year. For patients with hyperprolactinemia secondary to another disease, it is necessary to treat the basal condition. Regarding symptomatic patients with hyperprolactinemia induced by drugs, the use of DOPA agonists is controversial thus it could be considered changing the drug for another that does not produce hyperprolactinemia or to consider the use of hormonal contraceptives to restore gonadal function.

Key words: hyperprolactinemia, cabergoline, microprolactinoma, macroprolactinemia.

Introducción

La hiperprolactinemia (hiperPRL) es un desorden endocrino relativamente frecuente, que se define como la elevación de los valores de prolactina en el suero por encima de los valores usados de referencia. Esta actúa a nivel hipotalámico aumentando el recambio de DOPA, lo que conlleva a una inhibición de la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotrofinas, que genera una producción inadecuada de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante, reduciendo la esteroidogénesis gonadal y produce los síntomas típicos del desorden. Entre ellos se mencionan: hipogonadismo, galactorrea, infertilidad, alteraciones del ciclo menstrual, pubertad retrasada o interrumpida, disminución de la libido y tumor en la región hipotálamo-hipofisaria, aunque también puede ser asintomática. Esta gran variedad de síntomas constituyen un motivo de consulta muy frecuente en la práctica diaria.

1. Diagnóstico de hiperprolactinemia

1.1. Generalidades

La pesquisa debe realizarse en pacientes *sintomáticas*, y no debería realizarse al azar. Cuando el valor de prolactina es elevado, hay que determinar su etiología (1-4). Es fundamental realizar un correcto *interrogatorio*, para descartar los diagnósticos diferenciales, indagando sobre la ingesta de medicamentos (psicofármacos, neurópticos, antihipertensivos, antiácidos y antihistamínicos), síntomas de hipotiroidismo o hiperandrogenismo, embarazo, lactancia reciente, antecedentes de insuficiencia hepática o insuficiencia renal, traumatismo craneano y síntomas de masa ocupante hipofisaria (cefalea, alteraciones del campo visual, etc.). Una vez realizado el interrogatorio se debe confirmar la presencia de la sintomatología realizando un minucioso *examen físico*.

1.2. Exámenes complementarios

Laboratorio: habitualmente la prolactina se solicita junto con la hormona foliculoestimulante y la hormona luteinizante (entre 2 y 5 día del ciclo), TSHu ultrasensible (TSHu) (para descartar hipotiroidismo) y progesterona (en pacientes eumenorreicas el día 21 del ciclo).

Prolactina: se realiza por radioinmunoanálisis. La vida media de la prolactina es <1 hora, su rango normal en sangre es de 5-25 μ l o 5-25 ng/ml, y no presenta modificaciones significativas durante las diferentes etapas del ciclo de la mujer (2). Debido a que esta hormona tiene un ritmo de secreción nictemeral –con mayor secreción durante la noche y disminución entre las 8 y 12 h– es conveniente realizar la extracción luego de 8 h de ayuno (entre 8-10 h). Los test dinámicos (ej. test de hormona liberadora de tirotrófina) no son recomendados (5-7).

Clásicamente ante el hallazgo de niveles elevados de prolactina (>25 ng/ml) se solicitaba un segundo dosaje para confirmar el diagnóstico. Tal y como recomiendan las últimas guías clínicas más recientes, se recomienda una única extracción de prolactina si la venopunción no ha sido traumática. En casos dudosos (elevaciones leves de prolactina), se deberá repetir la determinación un día diferente.

Existen múltiples opiniones acerca de la validez o no de un único dosaje de prolactina. El metaanálisis realizado por Dornelles P y cols. (8) establece que en la mayoría de los casos una única medición de prolactina en pacientes sintomáticas es suficiente para el diagnóstico, sin embargo, los resultados con un ligero incremento de los niveles de prolactina (entre 20-60 ng/ml) deben ser confirmados, especialmente en ausencia de correlación clínica. Para otros autores como Brue T y cols. (1) cuando los niveles de prolactina se elevan moderadamente (menos de 5 veces del nivel normal), se debe obtener una segunda muestra de sangre, descartando el origen medicamentoso y, de ser posible, realizándola con otro kit y en otro laboratorio. En la última revisión del *Uptodate* de julio de 2012 (9) se sugiere que los valores de prolactina entre 21-40 ng/ml debieran ser confirmados con un nuevo dosaje. Para Gary y cols., una única medición de prolactina no es suficiente para el diagnóstico ya que es una hormona susceptible a múltiples situaciones, por lo tanto, recomienda repetir el testeo otro día y en condiciones basales (2). Allami, en la última edición del libro de la Sociedad de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva del 2012 (10), sugiere que la determinación de prolactina plasmática debe ser reiterada por lo menos en dos oportunidades para descartar ascensos ocasionales y transitorios no patológicos, evaluando en forma sistemática y simultánea la tirotrófina. En un trabajo realizado en la Sección de Endocrinología Ginecológica del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires, en el que se incluyeron 244 mujeres con dos dosajes de prolactina basal (separadas por 3 meses como máximo), con hiperPRL en la primera determinación, y con tirotrófina normal, se observó que el 54% (n=132) confirmó el diagnóstico inicial al repetir el dosaje, mientras que el 46% (n=112) obtuvo valores normales en la segunda determinación, descartando el diagnóstico inicial. En los casos de *HiperPRL Descartada*, la mediana de valores de prolactina en la primera determinación fue de 34 ng/ml, mientras que en los de *HiperPRL Confirmada*, la mediana del valor de prolactina fue de 42 ng/ml (p<0,01). Por lo que se concluyó que las pacientes sintomáticas cuyo primer dosaje de prolactina sea \geq 42 ng/ml podrían ser tratadas sin necesidad de realizar una segunda determinación, mientras que las pacientes sintomáticas cuyo primer valor oscile entre 25

y 42 ng/ml deberían realizar una segunda determinación para confirmar el diagnóstico (11).

Macroprolactina: es una forma dimérica denominada “prolactina grande” o *big prolactin* (peso molecular de 50 kDa), que es inmunológicamente activa, pero no tiene bioactividad (12). Cuando el porcentaje de estas formas aumenta (situación denominada macroprolactinemia), las determinaciones de prolactina están elevadas pero predominan las moléculas más grandes. El método de evaluación es la precipitación de polietilenglicol, que permite confirmar la presencia y cantidad de macroprolactina en forma rápida y sencilla (6,12). La macroprolactinemia es una alteración benigna que está presente hasta en el 20% de los pacientes estudiados por hiperPRL. Se debe sospechar cuando los síntomas típicos de hiperPRL están ausentes (7,8), en pacientes que no responden al tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos, y en pacientes con hiperPRL bioquímica asintomática en 2 oportunidades, descartada otra causa. El valor normal es del 55% (con prolactina nativa normal). Siempre se debe solicitar conjuntamente con el dosaje de prolactina.

Imágenes: tanto la tomografía computada (TC) como la resonancia magnética nuclear (RMN) permiten evaluar el tamaño y la localización del tumor hipofisario. La RMN, si bien es más costosa, proporciona información más precisa: puede detectar diferencias de densidad y reconocer estructuras adyacentes; definir tamaño y localización del tumor precisando sus márgenes, con mayor claridad que la TC. Se solicita con contraste intravenoso con gadolinio y sin él. Si bien la RMN es la técnica de elección para el diagnóstico y seguimiento, no permite excluir la presencia de microprolactinomas de muy pequeño tamaño (8).

Evaluación neurooftalmológica: se indica ante la sospecha de fenómenos compresivos.

Densitometría mineral ósea (DMO): si existe historia prolongada de hipogonadismo.

2. Causas de hiperprolactinemia

Las causas más frecuentes de hiperPRL son el embarazo, los prolactinomas y ciertos fármacos. Cada una de estas entidades será desarrollada en la sección manejo de la hiperPRL según etiología.

3. Generalidades de tratamiento

Los *objetivos* principales del tratamiento son: 1. Disminuir los niveles de prolactina. 2. Restaurar la función gonadal y 3. Reducir el tamaño tumoral (en el caso de prolactinomas). Estos objetivos se logran con los agonistas dopaminérgicos (4,6,8,13). Estos pueden dividirse en dos clases: los derivados del cornezuelo de centeno (bromoergocriptina y cabergolina) y los no derivados del cornezuelo de centeno (quinagolida) (4). Si bien todos

son eficaces, la bromoergocriptina y la cabergolina son los más utilizados (8). La administración por vía oral es la más frecuente, pero en los casos de intolerancia puede utilizarse la vía intravaginal (14). La restauración de la función gonadal puede observarse aun con niveles de prolactina elevados, por lo tanto, la respuesta clínica debe ser nuestra prioridad (8).

Cabergolina: potente agonista selectivo del receptor D2, que posee larga vida media. La dosis de inicio es de 0,25 a 0,5 mg/semana vía oral (comprimidos: 0,5 mg) administrados 1 o 2 veces por semana, con una dosis recomendada de 0,25 a 3 mg/semana (4,8,14). Los efectos adversos son náuseas, vómitos, hipotensión postural, mareos, cefaleas (8,14) y podrían disminuirse con la administración fraccionada de la droga (0,25 mg, 2 veces/semana) (14). Algunos estudios han reportado efectos negativos de la cabergolina en las válvulas cardíacas (4), sin embargo, la dosis utilizada habitualmente para el tratamiento de la hiperPRL no se asocia con mayor riesgo de enfermedad valvular cardíaca (14).

Bromoergocriptina: actúa como agonista de los receptores D2 y como antagonista de los receptores D1 (4). Su administración es en forma fraccionada, dos o tres veces al día para tener un efecto terapéutico óptimo (4,5,8,14). La dosis oscila entre 2,5 mg y 15 mg/día, comenzando la primera semana con 1,25 mg/día (después de la cena o antes de acostarse), luego se incrementa a 1,25 mg dos veces/día (después del desayuno y después de la cena) (4,8,14). En pacientes resistentes al tratamiento, las dosis puede aumentarse a 20-30 mg/día (4). Posee los mismos efectos adversos que la cabergolina, pero con mayor frecuencia (entre 20-78%), y estos son causados por la rápida absorción intestinal de la droga (4,8). Estos pueden disminuirse comenzando con dosis pequeñas, una vez al día, con la comida o antes de acostarse, y aumentando la dosis en forma paulatina a 2 veces/día, con el desayuno y con la cena (14).

Si bien el tratamiento con ambas drogas es muy efectivo, la cabergolina ha demostrado superioridad en comparación con la bromoergocriptina por su mejor tolerancia (con menor incidencia de efectos secundarios) y mayor cumplimiento terapéutico (por la facilidad en la toma) (13,15). Por todo lo mencionado, la cabergolina es la droga de elección (4,14). En mujeres en edad fértil se debe aconsejar el empleo de algún método anticonceptivo eficaz al iniciar el tratamiento farmacológico, ya que al normalizar los valores de prolactina pueden recuperarse con rapidez la ovulación y la fertilidad.

4. Manejo de la hiperprolactinemia según etiología

4.1. Hiperprolactinemia fisiológica: es la elevación de los valores de prolactina por causas no patológicas, por lo tanto, no es necesario su tratamiento.

4.2. Hiperprolactinemia idiopática: pacientes sin causa aparente del trastorno hormonal, que presentan un dosaje de prolactina >25 ng/ml en mujeres sintomáticas, o dos valores sucesivos elevados de prolactina en mujeres asintomáticas, obtenidos sin excesivo estrés en la venopunción, en condiciones basales, y sin evidencia de prolactinomas en la RMN (aunque en la mayoría de los casos, se trata de microprolactinomas muy pequeños que no pueden ser detectados por la RMN) (8).

Recomendaciones: las pacientes *asintomáticas* no tienen indicación de recibir tratamiento alguno (5). Para las pacientes *sintomáticas*, el tratamiento de elección es la cabergolina (5). Las pacientes con amenorrea u oligomenorrea sin deseos de embarazo podrían utilizar cabergolina o la sustitución hormonal con los anticonceptivos orales (ACO), sin la necesidad de administrarlos en forma concomitante con los agonistas dopaminérgicos (5). Se utilizan ACO con <35 μ g de etinil-estradiol, y se recomienda realizar controles de prolactina posterior a su comienzo (1). No existen estudios controlados y aleatorizados que comparen estas dos opciones terapéuticas, sin embargo, en un trabajo con dos años de seguimiento, se reportó que no hubo aumento de los niveles de prolactina en las pacientes con hiperPRL idiopática tratadas con ACO (5,16). La amenorrea intratratamiento con ACO no debe ser tomada como un indicador de recurrencia de la hiperPRL. Una de las ventajas de los ACO es que son menos costosos, están cubiertos por los sistemas de medicina prepaga y poseen menos efectos secundarios que los anteriores.

Dosis recomendada: ya se ha mencionado en las generalidades de tratamiento.

Seguimiento intratratamiento: dosaje de prolactina al mes, que permite ajustar la dosis. Es importante evaluar y tratar las comorbilidades, p. ej., la pérdida de la densidad mineral ósea, indicando medidas higiénicas como fomentar la actividad física, aumentar el consumo de calcio, eliminar el hábito tabáquico (si existiera), suplementar con vitamina D, etc. (5).

Duración del tratamiento: se recomienda tratamiento durante 2 años.

Riesgo de recurrencia: oscila entre el 26-69%, es más frecuentes durante el primer año (5).

Seguimiento a largo plazo: debe incluir: 1) la medición de los niveles de prolactina sérica cada 3 meses durante el primer año y luego anualmente; y 2) si los valores de prolactina sérica aumentan por encima de lo normal, solicitar RMN (5,14).

4.3. Hiperprolactinemia secundaria a otras patologías

Las pacientes con insuficiencia renal pueden cursar con hiperPRL, ya sea por disminución del *clearance* de prolactina o por aumento de la síntesis a nivel

central (17). Del mismo modo, las pacientes con insuficiencia hepática también pueden presentar hiperPRL por disminución del *clearance* de prolactina. En ambas pacientes es crucial el tratamiento de la enfermedad de base. No se ha estudiado la eficacia y seguridad de los agonistas dopaminérgicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática; no obstante, la excreción biliar representa una importante vía de eliminación de estos fármacos, por lo tanto, las pacientes con insuficiencia hepática no deberían ser tratadas con cabergolina.

El 40% de las pacientes con hipotiroidismo pueden cursar con hiperPRL debida a un aumento de la síntesis por estímulo de la tirotrófina. En esta situación los valores de prolactina son usualmente inferiores de 100 ng/ml (2). Con el tratamiento del hipotiroidismo, se normalizan los niveles de prolactina de manera espontánea sin requerir agonistas dopaminérgicos.

También puede observarse hiperPRL asociada a pacientes con síndrome de ovario poliquístico en el 20-30% (2,8). Dicha relación puede resultar de la acción directa del estrógeno sobre el lactotrofo hipofisario o ser la expresión de disturbios de los ejes dopaminérgicos o endorfinicos asociados a la patología de base (10).

4.4. Prolactinomas

Son la enfermedad neuroendocrina más frecuente y representan aproximadamente el 40% de los adenomas de la hipófisis (4,18,19). La incidencia varía con la edad y el sexo, es más frecuente en mujeres entre 20-50 años, momento en el cual se calcula la relación entre los sexos de 10:1.

4.4.1. Microprolactinoma: son adenomas prolactínicos con un diámetro <1 cm (5). Estas pacientes pueden permanecer asintomáticas y ser un hallazgo, o pueden presentar la sintomatología típica de hiperPRL (5).

Recomendaciones: el objetivo primario es restaurar la función gonadal y la fertilidad. Las pacientes asintomáticas no tienen indicación de recibir tratamiento, mientras que permanezcan en esta condición, debido a que raramente crecen (solo el 5-10%) (4-6). Otros autores sostienen que para poder evitar el tratamiento médico deben ser pacientes con microprolactinomas asintomáticos sin deseos de embarazo, y con estabilidad en el tamaño tumoral objetivado en la RMN (20). Para las pacientes *sintomáticas* el tratamiento recomendado son los agonistas dopaminérgicos (4,5). Las pacientes con amenorrea u oligomenorrea, sin deseos de embarazo, pueden recibir agonistas dopaminérgicos o los ACO (con etinil-estradiol <35 μ g), sin la necesidad de administrarlos concomitantemente (5,6). Existe un trabajo de dos años de duración que informó que no hubo aumento del tamaño tumoral en las pacientes tratadas con ACO (5,16,21). En el trabajo realizado por Corenblum B (22),

mencionan que es posible la administración de ACO en pacientes con síntomas de deficiencia estrogénica, ya que estos no afectan la enfermedad de base. La regresión espontánea de los microprolactinomas puede suceder en pacientes embarazadas y en la menopausia (4).

Dosis recomendada: ya se ha mencionado en el apartado generalidades de tratamiento.

Seguimiento intratratamiento: dosaje de prolactina al mes de iniciada la medicación para ajustar la dosis. La RMN se debe repetir al año, excepto que los niveles de prolactina sigan aumentando a pesar del tratamiento, o que aparezcan nuevos síntomas como trastornos visuales o cefaleas. En estos casos se repite a los tres meses de iniciada la medicación. Es importante la evaluación y el tratamiento de las comorbilidades (5).

Duración del tratamiento: el tratamiento se suspende a los dos años de iniciado, o en embarazadas y en la menopausia (5,14).

Riesgo de recurrencia: oscila entre el 26-69%, es más frecuentes durante el primer año de suspensión (5).

Seguimiento a largo plazo: debe incluir: 1) la medición de los niveles de prolactina sérica cada 3 meses durante el primer año y luego anualmente; 2) si los valores de prolactina sérica aumentan por encima de los niveles normales, solicitar la RMN (4,5,14).

4.4.2. Macroprolactinomas: son adenomas prolactínicos >1 cm de diámetro (5,14). Las pacientes portadoras pueden manifestar la sintomatología típica de hiperPRL y/o sintomatología de masa tumoral (cefaleas, alteraciones visuales, síntomas compresivos) (14). Las cefaleas suelen ser frontales o retrooculares y no pulsátiles, y su intensidad no se relaciona con el tamaño tumoral (1).

Recomendaciones: siempre es necesario tratar a estas pacientes para disminuir los niveles de prolactina y para disminuir el tamaño tumoral (6). Los agonistas dopaminérgicos son el tratamiento de elección, a pesar del tamaño tumoral o de la gravedad de las secuelas neurológicas. Se reserva la cirugía con resección por vía transeptoefenoidal, solo para casos muy puntuales como: intolerancia a los agonistas dopaminérgicos, resistencia al tratamiento médico, o para pacientes con importantes síntomas compresivos (5,14). En general, cuanto mayor es la disminución de la concentración de prolactina, mayor es la disminución del tamaño del adenoma. A raíz de la disminución de los valores de prolactina y del tamaño tumoral, estas pacientes comienzan a mejorar la visión general a los pocos días de iniciado el tratamiento. No se recomienda la utilización de ACO en estas pacientes (14). Es poco probable que ocurra una regresión espontánea de la hiperPRL (4).

Dosis recomendada: iniciar con dosis muy bajas de cabergolina (0,25 mg/semana) para evitar una rápida reducción del tamaño tumoral que podría gene-

rar hemorragia intratumoral, situación que requeriría una intervención quirúrgica inmediata. La dosis debe incrementarse en forma paulatina hasta lograr la dosis efectiva, pudiendo hacerlo una vez por mes hasta lograr normalizar los niveles séricos de prolactina (4,14). En más del 80% de los casos se observó una reducción de la masa tumoral después de los 12,24 meses con cabergolina, mientras que en el 26,36% se observó la desaparición total del tumor (4).

Seguimiento intratratamiento: 1) Dosaje de prolactina periódico a partir del primer mes de iniciada la terapia, para guiar el tratamiento y permitir regular la dosis administrada. 2) Repetir la RMN a los 6 meses de iniciada la terapia excepto que los valores de prolactina continúen aumentando a pesar de la medicación, o que aparezca nueva sintomatología, que en esos casos se solicitará a los tres meses. 3) Evaluación y tratamiento de las comorbilidades (pérdida de masa ósea). 4) Evaluación del campo visual (5,14).

Duración del tratamiento: el tratamiento se podrá suspender en forma paulatina al cumplir dos años de iniciado, siempre que los valores de prolactina sean normales, y que no haya remanente tumoral visible en la RMN (5). El tratamiento no debiera suspenderse si el tamaño tumoral inicial fuera >2 cm, si existe remanente tumoral en la RMN, o si los niveles de prolactina no se hubieran normalizado (14).

Riesgo de recurrencia: el diámetro máximo del tumor durante el tratamiento con cabergolina fue el predictor más eficaz de la persistencia de hiperPRL tras la suspensión del fármaco. Cada milímetro adicional de diámetro máximo del tumor, medido en la RMN, aumenta el riesgo de recurrencia de la hiperPRL en el 19% (4).

Prolactinomas resistentes: cuando no se logra normalizar los valores de prolactina a pesar de dosis máximas de la medicación o la ausencia de reducción del 50% del tamaño tumoral.

5.5. Hiperprolactinemia inducida por fármacos

Es la segunda causa de hiperPRL luego de la tumoral (5). Los fármacos que pueden causar hiperPRL son los que actúan disminuyendo la secreción de DOPA, los que producen alteración de la recaptación de dicho neurotransmisor, o por acción directa sobre el lactotropro (6,10). Los neurolépticos y antipsicóticos (ej. fenotiazinas o butirofenonas) son los que comúnmente causan mayor hiperPRL, y se observan en el 40-90% de las pacientes. Las pacientes bajo risperidona presentan hiperPRL en el 50-100% de los casos (5).

La característica principal es que una vez iniciada la medicación, los valores de prolactina se incrementan en forma gradual. Si el aumento no se relaciona con el inicio de la terapia, se debe solicitar RMN para

descartar patología tumoral. La demora en el descenso de los niveles de prolactina luego de la suspensión del fármaco que lo genera es de 3 días (5). La hiperPRL inducida por fármacos cursa con niveles de prolactina que oscilan entre 25 a 100 ng/ml, pero la metoclopramida, la risperidona y las fenotiazinas pueden elevar los niveles de prolactina a más de 200 ng/ml (5). Algunas pacientes pueden permanecer asintomáticas, mientras que otras pueden presentar la sintomatología típica.

Recomendaciones: las pacientes *asintomáticas* no tienen indicación de recibir tratamiento. Para las pacientes *sintomáticas* las opciones son: 1. Suspender la medicación durante 3 días para reevaluar (solo con consentimiento del médico tratante). 2. Sustituir el medicamento por otro alternativo que produzca menos hiperPRL (con consentimiento del médico tratante). 3. Si no puede suspenderse la droga, tratar con agonistas dopaminérgicos (con consentimiento del médico tratante) (6,14). Su uso es controvertido porque si bien los niveles de prolactina se normalizan en el 75% de los casos, podrían exacerbar la patología de base (6,14). 4. ACO (etinil-estradiol <30 µg) en pacientes con síntomas de hipogonadismo o con baja masa ósea. Recordar interacciones por posible disminución del efecto anticonceptivo (5,14).

Si la droga no puede ser interrumpida y el inicio de la hiperPRL no coincide con el inicio de la terapia, se recomienda la obtención de una RMN para descartar patología tumoral (5).

5.6. Hiperprolactinemia y embarazo

Durante el embarazo, los estrógenos estimulan la síntesis de prolactina más de 10 veces, y promueven la hiperplasia de los lactotopos. Durante los 6 meses de posparto, la glándula rápidamente involuciona y retorna al tamaño previo al embarazo. Además, las células tumorales en pacientes con prolactinomas expresan receptores para estrógenos. A pesar del crecimiento tumoral y de la expansión de la hipófisis, el embarazo puede tener un efecto favorable sobre la historia natural de los prolactinomas preexistentes. Los niveles de prolactina son más bajos en el puerperio que antes del embarazo y existe entre el 17 al 37% de remisión completa de la hiperPRL luego de la gestación. En la RMN se puede observar silla turca vacía. La hipótesis es la producción de cambios en la vasculatura tumoral, necrosis, microinfartos y/o hemorragias, producto de los estrógenos y el parto.

Tanto el uso de bromoergocriptina como de cabergolina no se ha asociado a teratogénesis, a mayor incidencia de abortos, ni de embarazos ectópicos, pero al carecer de más estudios que avalen esta situación, se debe suspender el tratamiento en mujeres embarazadas con hiperPRL idiopática o microprolactinomas. La bromoergocriptina ha mostrado una gran seguridad durante el embarazo y,

en caso de que la mujer necesite continuar su tratamiento durante la gestación, no sería necesario cambiar la terapia. Con la cabergolina se cuenta con mucha menos experiencia, pero no hay evidencia en la actualidad de que tenga efectos deletéreos. Si la paciente tiene intolerancia y estaba bajo cabergolina, recomendar la continuación de ese tratamiento parece lo más razonable. Si la administración de un agonista dopaminérgico es necesaria en el embarazo avanzado para el control del crecimiento tumoral, la bromocriptina debería ser la opción elegida.

En las pacientes con *hiperprolactinemia idiopática*, se suspende la cabergolina al diagnosticar el embarazo. En las pacientes con *microprolactinomas*, se suspende la cabergolina al diagnosticar embarazo. En las pacientes con *macroprolactinoma*, se cambia la cabergolina por bromoergocriptina al comenzar la búsqueda de embarazo. Si el embarazo no fue planificado, se rota a bromoergocriptina a partir del diagnóstico de embarazo. Según lo anteriormente expuesto, no se debe solicitar la determinación de prolactina durante el embarazo.

Referencias

1. Brue T, Delemer B. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus - French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol.* 2007;68(1):58-64.
2. Wand GS. Diagnosis and management of Hyperprolactinemia. *The Endocrinologist.* 2003;13(1).
3. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med.* 1999;44(12):1075-84.
4. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:267-278.
5. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:273-288.
6. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinol.* 2006;65:265-273.
7. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary.* 2008;11(2):141-6.
8. Dornelles Picon P, et al. Clinical Practice Guidelines for Pharmaceutical Treatment of Hyperprolactinemia. Department of Health Care. Ordinance no. 208 of 23 April 2010 (Amended 26 May 2010).
9. Snyder P. Clinical manifestation and diagnosis of hyperprolactinemia. Disponible en: www.uptodate.com. Agosto 28, 2012.
10. Allami C. Prolactina. En: De la Parra I, Cortelezzi M, Kopelman S, Lombardi E, eds. *Avances en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva* – SAE-

- GRE, Unidad III, Cap. 2. Buenos Aires: Editorial Ascune Hnos. 2012; pp. 341-353.
11. Bozza L, Belardo A, Cesarato L, Gogorza S. Diagnóstico de hiperprolactinemia. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires*. 2013;92(993).
 12. McKenna TJ. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):466-9.
 13. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med*. 2002;20(4):365-74.
 14. Snyder P. Treatment of hyperprolactinemia due to lactotroph adenoma and other causes. UpToDate. Enero 2011.
 15. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):43-51.
 16. Testa G, Vegetti W, Motta T, et al. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception*. 1998;58:69-73.
 17. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med*. 2010;362:1219-1226.
 18. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006;27(5):485-534.
 19. Delemer B. Prolactinomas: diagnosis and treatment. *Presse Med*. 2009;38(1):117-24.
 20. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: When can treatment be discontinued? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2247-2249.
 21. Hulting AL, Werner S, Hagenfeldt K. Oral contraceptive steroids do not promote the development or growth of prolactinomas. *Contraception*. 1983;27(1):69-73.
 22. Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril*. 1993;59(3):671-3.

Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

Resumen del trabajo seleccionado para el análisis crítico

Novedoso protocolo de comienzo tardío con antagonistas de hormona liberadora de gonadotropinas mejora los resultados en pobres respondedoras

A novel "delayed start" protocol with gonadotropin-releasing hormone antagonist improves outcomes in poor responders

Hakan Cakmak, Nam D. Tran, A. Musa Zamah, Marcelle I. Cedars, and Mitchell P. Rosen

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, California. *Fertil Steril.* 2014;101:1308-1314

Resumen

Objetivo: investigar si demorar el comienzo de la estimulación ovárica con antagonistas de GnRH mejora la respuesta ovárica en pobres respondedoras.

Diseño: estudio retrospectivo.

Lugar: centro médico académico.

Paciente(s): treinta pacientes con baja respuesta ovárica y que no se embarazaron con el *priming* convencional con estrógenos en ciclos de FIV con antagonistas.

Intervención(es): comienzo tardío de estímulo en protocolos con antagonistas (*priming* estrogénico seguido de tratamiento de fase folicular temprana durante 7 días con antagonistas de GnRH antes de la estimulación ovárica).

Principal(es) medida(s) de resultado(s): número de folículos dominantes y óvulos maduros recuperados, tasa de captación de óvulos maduros y tasa de fertilización.

Resultado(s): el número de pacientes que reunieron criterios para proceder a la captación de óvulos fue significativamente mayor en el grupo de protocolo de comienzo tardío de la estimulación [21/30(70%)] comparado con el ciclo de antagonistas previo con *priming*

estrogénico convencional [11/30(36,7%)]. El número de folículos dominantes fue significativamente superior en el protocolo de comienzo tardío (4,2±2,7) comparado con el protocolo convencional (2,4±1,3). En pacientes que lograron llegar a la captación ovocitaria luego de los 2 protocolos (n=9), el protocolo de comienzo tardío produjo un ciclo de estimulación más corto, (9,4±1,4 días vs. 11,1±2,0 días), mayor número de ovocitos maduros recuperados (4,9±2,0 vs. 2,2±1,1) y una tendencia a tasas de fertilización por inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) (86±17% vs. 69±21%) más alta comparado con el protocolo convencional. Luego del comienzo tardío, el número promedio de embriones transferidos fue 2,8±1,4 con una tasa de implantación del 9,8% y una tasa de embarazo clínico del 23,8%.

Conclusión(es): el protocolo de comienzo tardío mejora la respuesta ovárica en pobres respondedoras mediante la promoción y sincronización folicular sin comprometer el desarrollo y competencia de los ovocitos (*Fertil Steril.* 2014;101:1308-14.©2014 por la American Society for Reproductive Medicine).

Palabras clave: comienzo tardío, pobre respondedora, estimulación ovárica controlada.

Comentario

Dra. Marisa Geller

Las pacientes bajas respondedoras son un gran desafío, ya que no se ha podido establecer cuál es el mejor modelo de tratamiento para que estas mujeres obtengan una mejor respuesta y, eventualmente, una mejor tasa de embarazo.

Algunos centros utilizan estrógenos en el ciclo previo con el objetivo de bajar la hormona foliculoestimulante endógena que se sintetiza en la fase lútea, para lograr una mejor sincronización en el desarrollo folicular sin llegar a suprimir del todo la respuesta ovárica. Este artículo plantea una variante en mujeres que fracasaron al utilizar un esquema con estrógenos en ciclo previo y comenzando con la estimulación ovárica inmediatamente

después, en el día 2 del ciclo.

Dado que no todas las mujeres logran una respuesta sincronizada en el desarrollo folicular, se plantea una nueva estrategia de demorar 7 días el comienzo de la estimulación ovárica con antagonistas de GnRH luego del uso de estrógenos en fase lútea. Este esquema fue utilizado en mujeres que habían fracasado con el esquema convencional.

En todos los casos, las pacientes recibieron los estrógenos por vía oral o en forma de parche a partir de la semana del pico de hormona luteinizante y hasta la menstruación. El grupo convencional (grupo A) comenzó la estimulación el día 2 del ciclo, mientras que

el otro grupo (grupo B) comenzó la estimulación luego de recibir 7 días de 0,25 mcg de antagonista por día. La estimulación se realizó en ambos grupos con 300 UI de gonad +150 UI de HMG en dosis fijas hasta la aplicación de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Se agregó el antagonista ante la presencia de folículos mayores de 12 mm y hasta la aplicación de la hCG.

La cantidad de pacientes que tuvo criterios para la aspiración folicular (3 o más folículos de más de 13 mm) fue mayor en el grupo B (21/30 70%) que en el grupo A (11/30 36,7%). Un total de 12 mujeres que no había podido pasar por la aspiración folicular luego del esquema convencional sí lo lograron con este esquema

alternativo, mientras que solo 2 mujeres lograron los criterios para aspiración folicular con el método convencional pero no con el esquema alternativo.

Cabe destacar que el grupo B obtuvo más MII (metafase II) mayor tasa de fertilización y más embriones para transferir.

Este es un trabajo retrospectivo con un número escaso de pacientes, lo que limita un poco la interpretación de los resultados. Sin embargo, plantea una alternativa distinta y novedosa a la hora de encarar la estimulación ovárica en estas pacientes tan difíciles y generalmente resistentes a los tratamientos convencionales.

Comentario

Dr. Martín Vilella

El objetivo de la hiperestimulación ovárica controlada en ciclos de FIV es lograr el reclutamiento de múltiples folículos para compensar déficits de los medios de cultivo e incrementar las posibilidades de obtener embriones euploides competentes y, consecuentemente, embarazos viables.

La prevalencia, según los criterios diagnósticos que se utilicen, de bajas respondedoras en ciclos de FIV oscila entre el 5,6% y el 35,1%. Independientemente de los criterios que se utilicen para su diagnóstico, los autores enfatizan que este grupo de pacientes presenta altas tasas de cancelación, bajo número de ovocitos competentes disponibles y, por ende, baja disponibilidad de número de embriones y tasas de embarazo.

Uno de los problemas que surgen en el estímulo de estas pacientes es que los niveles de hormona foliculoestimulante que progresivamente van subiendo hacia el final de la fase lútea precedente, para rescatar a los folículos antrales de la atresia, comienzan a reclutar los folículos más sensibles a bajos niveles de gonadotropinas, lo que redundará en un reclutamiento y desarrollo folicular precoz y asincrónico ante la estimulación ovárica. Una posible explicación para ello incluye folículos en diferentes estadios de desarrollo, con diferentes niveles de receptores para hormona foliculoestimulante. Otra razón es la acción de las gonadotropinas endógenas que interfieren con el ciclo de estímulo.

La lógica detrás del uso de agonistas de GnRH y píldoras anticonceptivas en la fase lútea tardía es la de suprimir este aumento de hormona foliculoestimulante endógeno y, por consiguiente, la selección prematura de un folículo dominante. No obstante, en algunas pacientes la supresión resulta extrema y la respuesta ovárica, baja. Con el advenimiento de los antagonistas de GnRH, el uso de estradiol en la fase lútea demostró mejorar la sincronía folicular. No obstante, un número sustancial de pacientes continúa demostrando un desarrollo folicular asincrónico con estos protocolos, probablemente

por los niveles elevados de hormona foliculoestimulante de la fase folicular temprana en este grupo de pacientes.

La hipótesis que sostienen los autores del presente estudio es que demorar el comienzo del estímulo gonadotrófico por 7 días mediante el uso de antagonistas de GnRH luego del *priming* estrogénico realizado en la fase lútea, lograría una mayor supresión de la hormona foliculoestimulante endógena durante la fase folicular temprana, lo que genera una mayor disponibilidad de folículos respondientes a esta hormona y mejora la sincronía del desarrollo folicular.

El diseño del estudio fue retrospectivo; este es uno de los puntos para tener en cuenta en su evaluación, como veremos.

La población de estudio fueron pacientes tratadas en la Universidad de California en San Francisco, entre junio de 2011 y abril de 2013, que, reuniendo los criterios de Bolonia (1) para bajas respondedoras, habían realizado y fracasado al menos un ciclo de FIV previo con el esquema con antagonistas de GnRH previo *priming* con estradiol (“convencional”); y que en este próximo intento de FIV realizarían el esquema propuesto de comienzo tardío de la estimulación tras el uso inicial terminado el *priming* de antagonistas de GnRH.

Treinta fueron las pacientes que habiendo fracasado con el esquema “convencional”, realizaron el nuevo esquema de tratamiento.

En ambos esquemas, se utilizaron estrógenos en parches o comprimidos desde una semana posterior al pico de hormona luteinizante y hasta el comienzo menstrual. No se especifica la dosis, lo que podría ser relevante, dado que podría tener una mayor o menor influencia la dosis y la farmacocinética de la vía de administración sobre el efecto de sincronía buscado. En el ciclo de comienzo tardío se administraron 0,25 mg de acetato de ganirelix (Organon) durante 7 días. En ambos casos, tras constatar ecográficamente la ausencia de folículos mayores a 10 mm, ya sea en el día 2 del ciclo convencional

o tras terminar el antagonista en el ciclo de estudio, se realizó la estimulación ovárica con 300 UI de hormona foliculoestimulante y 150 UI de hCG, en dosis fija. Cuando el folículo líder alcanzaba más de 12 mm de diámetro se comenzaba la administración de 0,25 mg de acetato de ganirelix subcutáneo por día. La ovulación se gatillaba con 2 folículos de 18 mm de diámetro promedio, y al menos 3 de 13 mm o más. En caso de que hubiera un número de folículos inferior a los mencionados con dichas medidas, se cancelaba el ciclo de FIV y se procedía a realizar inseminación intrauterina. La captación ovocitaria a las 36 h de administradas las 10.000 UI de hCG se realizó por vía transvaginal. En todos los casos se realizó ICSI para prevenir la falla de FIV convencional con bajo número de ovocitos en promedio. Las transferencias de embriones se realizaron en día 2 o 3 posfertilización.

Como resultados principales se obtuvieron los siguientes: el número de pacientes que pudo proseguir a la punción fue significativamente mayor en el grupo de comienzo tardío (21/30, 70%) que en el ciclo previo convencional (11/30, 36,7%; $p=0,016$). Doce pacientes que en el ciclo convencional no llegaron a la captación ovocitaria y fueron sometidas a inseminación intrauterina, en el nuevo ciclo de tratamiento con comienzo tardío posantagonistas, sí lo lograron.

El número de folículos de 13 mm o mayores fue significativamente mayor en el ciclo de estudio que en el ciclo previo convencional: $4,2\pm 2,7$ vs. $2,4\pm 1,3$, respectivamente.

El grupo de comienzo tardío de la estimulación logró mayores niveles de estradiol en el día 6 (561 ± 286 vs. 212 ± 147 bpg/ml), el día 8 (903 ± 409 vs. 479 ± 280 pg/ml) y en el día de administración de hCG (1589 ± 488 vs. 1175 ± 466 pg/ml), comparado con el esquema previo.

Vale aquí mencionar que como en otros casos de estudios que presentan este diseño, uno de los principales objetivos para comparar en términos de eficacia de tratamientos de reproducción asistida, y nos referimos a la tasa de embarazo, no se puede comparar puesto que por criterio de selección, las pacientes no se habían embarazado en el ciclo previo.

No obstante, tener elementos de comparación como ser número de folículos maduros, tasa de captación de ovocitos, niveles de estradiol y demás puede resultar clínicamente relevante. Casi podríamos decir que, sintetizando, este nuevo esquema de tratamiento ha conseguido que un mayor número de pacientes llegaran a la punción; pues nuevamente aquí nos encontramos con la dificultad de realizar comparaciones “uno a uno” si queremos entrar en detalle. Nuevamente por el proceso de selección, algunas de las pacientes que habían fracasado en el ciclo convencional previo, no fue solo por no lograr el embarazo, sino porque no llegaron a la punción ovocitaria. Esto hace que solo 9 pacientes pudieran ser pun-

zadas en ambos ciclos de tratamiento, lo cual nos limita mucho aun retrospectivamente los posibles parámetros de comparación en términos absolutos y relativos. En el ciclo de comienzo tardío y uso de antagonistas inicial, todos los parámetros intermedios de resultado reproductivo fueron mejores y/o más eficaces: la duración del estímulo fue menor ($9,4\pm 1,4$ vs. $11,1\pm 2$ días), la dosis total de gonadotrofinas fue menor (4250 ± 641 vs. 5000 ± 888 UI), mayor número total ($6,6\pm 2,6$ vs. $4,3\pm 1,8$) y mayor número de ovocitos metafase II ($4,9\pm 2,0$ vs. $2,2\pm 1,1$), mayor tasa de ovocitos maduros (ovocitos maduros/ovocitos totales) y mayor tasa de captación de ovocitos (ovocitos totales/folículos antrales), con mayor número de embriones disponibles para transferir en días 2 o 3 ($3,4\pm 1,6$ vs. $1,6\pm 1,2$). Por último, si bien no adquirió significación estadística, hubo una tendencia a una mayor tasa de fertilización en el ciclo de comienzo tardío.

Teniendo en cuenta todas las pacientes que llegaron a la captación ovocitaria en el segundo intento, el número promedio de embriones transferidos fue de $2,8\pm 1,4$, con una tasa de implantación y embarazo clínico del 9,8% y del 23,8% (5/21), respectivamente.

Como conclusiones o reflexiones, podríamos decir que el razonamiento e hipótesis basados en la fisiología y efectos farmacológicos buscados le dan al trabajo una gran solidez teórica para llevarlo a la práctica. Su diseño retrospectivo hace que no puedan compararse tasas de embarazo, como tampoco es completamente válida la comparación de los datos “intermedios” de un ciclo de FIV (número de ovocitos, madurez, etc.), sin que por ello sean estos datos despreciables. Obviamente, lo pequeño de la casuística solo permite marcar tendencias y sentar las bases para realizar estudios prospectivos al respecto, ya que dichas tendencias fueron favorables para todos (o casi) los parámetros estudiados.

Es cierto que es muy difícil en estos grupos de pacientes –sabiendo que está demostrado que las pacientes, sobre todo aquellas con baja respuesta, tienden a presentar el mismo outcome de parámetros si se repiten los mismos esquemas terapéuticos– no plantear una alternativa terapéutica en un ciclo siguiente, quizás hasta por razones éticas. Habría que tomar una cohorte de pacientes vírgenes de estímulos para FIV, pero a priori con parámetros clínicos, ecográficos y bioquímicos de potencial baja respuesta, y aumentando la casuística llevar a cabo el tan bien recibido “prospectivo-aleatorizado”.

1. Ferrarotti AP, la Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26:1616-24.

Novedades bibliográficas

Indicadores metabólicos preconceptionales predicen la diabetes gestacional y el peso al nacer

Preconception metabolic indicators predict gestational diabetes and offspring birthweight

Emily W. Harville, Markus Juonala, Jorma S. A. Viikari, and Olli T. Raitakari

Gynecol Endocrinol. 2014;30(11):840-844

Resumen

Ciertas condiciones en el embarazo, como la diabetes gestacional y la macrosomía, incrementan el riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular en la descendencia, perpetuando un ciclo de inadecuado estado de salud.

Nuestra hipótesis es que: 1) antes del embarazo ciertos indicadores del metabolismo estarían asociados con el peso al nacer y con diabetes gestacional; y 2) que productos de la acumulación de lípidos (LAP, que incluye: circunferencia de cintura y triglicéridos) y el índice de adiposidad visceral (VAI, que incluye: circunferencia de cintura, triglicéridos y C-HDL) serían mejores predictores de diabetes gestacional y del peso al nacer que otros indicadores.

Los datos del *Cardiovascular Risk in Young Finns Study* se vincularon con el registro de nacimientos de 349 mujeres de Finlandia. En la visita previa al

embarazo, el índice de masa corporal (IMC), los triglicéridos, la circunferencia de la cintura, la insulina, HOMA-IR, LAP y VAI se evaluaron como predictores de diabetes gestacional y de recién nacidos grandes para la edad gestacional, mediante regresión logística con ajuste por edad, paridad, y hábito de fumar. La circunferencia de cintura fue el predictor más fuerte de diabetes gestacional (*odds ratio* ajustada [ORa] 1,66, con un intervalo de confianza del 95% de 1,16-2,38) y de recién nacidos grandes para la edad gestacional (ORa 1,41; 1,00-1,99). Para diabetes gestacional, todos los marcadores tenían una discriminación similar; para recién nacidos grandes para la edad gestacional, el área bajo la curva ROC para circunferencia de cintura fue significativamente mayor que para el IMC ($p=50,01$). Este análisis sugiere que el embarazo e incluso la salud de la descendencia se ven afectados por factores de riesgo fuera del tiempo inmediato al embarazo.

Acción directa de la hormona de crecimiento para mejorar la calidad del oocito en pacientes pobres respondedoras

A direct action for growth hormone in improving oocyte quality in poor responder patients

Brandon M. Weall, Sarmed Al-Samerria, Jason Conceicao, John L. Yovich, Ghanim Almabbobi

Reproduction. 2015 Feb;148(2):147-54

La declinación de la fecundidad femenina con la edad y la tendencia de la mujer a retrasar la maternidad han conducido a un drástico aumento del número de mujeres que requieren técnicas de fertilización asistida. Muchas mujeres no responden adecuadamente a los regímenes habituales de estimulación ovárica, lo que eleva significativamente los desafíos terapéuticos. Recientemente, nosotros hemos demostrado que la administración de hormona de crecimiento (GH), como un adyuvante de la estimulación ovárica, ha mejorado los resultados, incrementando la calidad del oocito. Sin embargo, los mecanismos por los cuales la GH provoca esta mejora aún no han sido dilucidados. El presente estudio intentó determinar estos potenciales mecanismos a través de la localización por inmunofluorescencia de receptores para GH en el oocito humano y su cuantificación por medio de un programa de computación. El objetivo fue estudiar

y comparar la calidad de oocitos entre mujeres de distintas edades, con tratamiento con GH y sin él. Este estudio demostró por primera vez la presencia de receptores para GH en el oocito humano. Los oocitos obtenidos de mujeres añosas mostraron una disminución significativa en la expresión de receptores para GH y en la cantidad de mitocondrias funcionales al compararlos con los de mujeres jóvenes. Cuando las mujeres añosas fueron tratadas con GH, se observó un aumento significativo del número de mitocondrias funcionales en los oocitos. Concluimos que la GH ejerce un efecto directo, mejorando la calidad del oocito e incrementando la actividad mitocondrial. Este resultado conjuntamente con recientes observaciones provee evidencia científica que respalda el uso terapéutico de la GH como suplemento en el manejo clínico de las mujeres con pobre respuesta ovárica.

Reglamento de Publicaciones

Generalidades

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

Los manuscritos deben tiparse a doble espacio en papel tamaño A4, en Word for Windows, fuente Times New Roman, tamaño 12, con extensión máxima de 30 hojas.

Los autores deberán enviar original y copia en papel, y una versión electrónica (e-mail, disquete o disco compacto).

Contenido de la Revista

La Revista consta de los siguientes espacios: Trabajo original de investigación; Trabajos distinguidos; Actualización; Revisión; Análisis crítico; Casos clínicos; Novedades bibliográficas; Sesión científica; Simposio; Cursos; Correo de lectores; Calendario de eventos; Reglamento de publicaciones.

Todos los artículos enviados deberán incluir en la primera página:

Título completo del artículo en castellano y en inglés; nombre y apellido del/los autor/es; título profesional; institución/es afiliada/s; dirección postal y electrónica del autor principal. Se deberá incluir además un título breve, de menos de 50 caracteres.

Se debe utilizar el formato que se ejemplifica a continuación:

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

Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy

Ivo A. Brosens, Luca Fesi, Jan J. Brosens

Leuven Institute for Fertility and Embryology, Leuven, Belgium

E-mail: info@lifeleuven.be

Actualizaciones y Revisiones

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

Trabajos originales de investigación

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

Casos clínicos

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

Correo de lectores

Esta sección consiste en un espacio para comentarios de artículos publicados o comunicaciones de interés. Las cartas no deben exceder las 600 palabras, a doble espacio y con un límite de hasta 10 referencias. Incluir dirección completa, teléfono/fax y dirección de correo electrónico. No incluir resumen ni título en inglés.

El editor de la REVISTA SAE GRE se reserva el derecho de acortar las cartas que no se ajusten a las especificaciones mencionadas y realizar todo cambio que considere necesario con el objetivo de mantener el estilo de la Revista.

Referencias bibliográficas

Se solicita prestar especial atención para incluir y utilizar el formato apropiado al citar las referencias bibliográficas. Se debe utilizar el estilo Vancouver. El número de referencias máximo por artículo es 50. Numerar las referencias bibliográficas en forma consecutiva, en el orden en que fueron mencionadas por primera vez en el texto y entre paréntesis (Ejemplos: Texto (1), Texto (1-3), que identifica las citas 1 y 3; Texto (1,4), que identifica las citas 1 y 4; Texto (1, 5-7) que identifica las citas 1 y 5 a 7). En cada una de ellas deben figurar todos los autores si el trabajo tuviera hasta 6 autores, o 6 autores, seguido de "et al." si tuviera más de 6 autores. Las referencias bibliográficas que aparecen por primera vez en tablas y figuras deben ser numeradas en el orden que sigue el texto en donde se menciona el texto o la figura.

Las observaciones personales no publicadas o comunicaciones personales no podrán ser utilizadas como referencias. Pueden incluirse referencias a textos aceptados no publicados aún agregando la frase "en prensa". La información de artículos en vías de