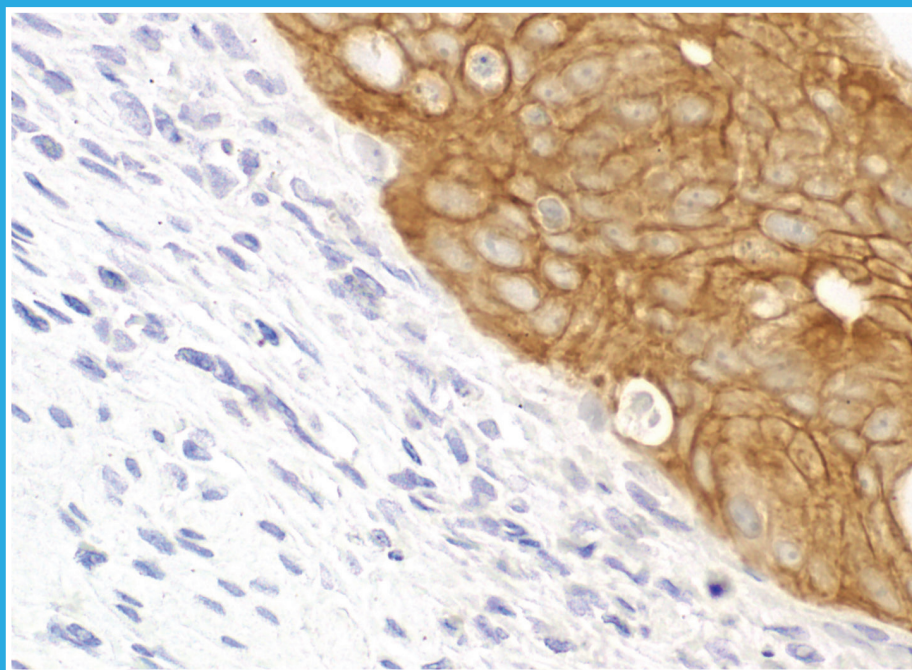


Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



Contenidos de este número:

TRABAJO ORIGINAL

- La entrevista psicológica en los tratamientos de reproducción humana asistida

REVISIÓN

- Síndrome de ovario poliquístico: importancia de los inositoles en su terapéutica

ANÁLISIS CRÍTICOS POR EXPERTOS DE TRABAJOS SELECCIONADOS

- El análisis del microRNoma genera una firma basada en sangre para la endometriosis

REPORTE DE CASO

- Disgenesia gonadal XY pura, discordancia entre sexo genético y sexo biológico. Reporte de caso y revisión de literatura

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- Impacto de los niveles de prolactina en el cáncer de mama: revisión sistemática y metaanálisis

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

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



Año 29 • Volumen XXIX • N° 2 • Julio - diciembre de 2022 • ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

COMISIÓN DIRECTIVA 2022

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

COMITÉ EDITORIAL

Directora:

Dra. Dalhia Abramovich, Bioquímica y Farmacéutica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora Independiente del CONICET, Laboratorio de Estudios de la Fisiopatología Ovárica, IBYME-CONICET.

Secretaria:

Dra. Mariela Bilotas, Doctora en Ciencias Biológicas (UBA), Investigadora Adjunta del CONICET, Laboratorio de Inmunología de la Reproducción, IBYME-CONICET.

Integrantes:

Dra. Yanina Azas, Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia (UBA), Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Especialista en Medicina Reproductiva. Docente auxiliar UBA. Médica de planta Ginecología Htal. M. V. de Marín. Staff Halitus Instituto Médico.

Dra. Luciana Porrati, Médica Ginecóloga y Obstetra, Especialista en Medicina Endocrina y Reproductiva, Médica asociada en el Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER), Médica de la Sección de Reproducción del Hospital Bernardino Rivadavia, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Ana Guadalupe Rolo, Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia, Especialista en Epidemiología y Salud Pública (INE "Dr. Juan H. Jara", UBA), Médica de Planta Hospital Francisco López Lima, General Roca, Río Negro. *Fellowship* ACOG.

Dra. Judith Setton, Médica Especialista en Endocrinología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Médica del staff Halitus Instituto Médico.

Dra. Soledad Belingeri, Médica Endocrinóloga de Planta, Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Agudos J. M. Penna. Prof. Adjunta, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Propietaria:

Asociación Civil Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Domicilio Legal de la Revista:

Viamonte 2660, piso 6°, ofic. D (C1056ABR), CABA, Argentina
Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor:
Exp. N° 14961376. ISSN 1515-8845 (impresa)
ISSN 2469-0252 (en línea)
Periodicidad: semestral

Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.
Director: Facundo Lugones
Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti
Diseñadora Gráfica: Marcela Míguez
Curpaligüe 202, 9° piso, ofic. B (1406),
CABA, Argentina. Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481
E-mail: administracion@lugones.com.ar
www.lugoneseditorial.com.ar

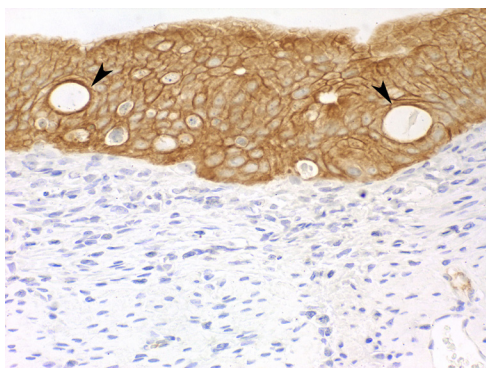
Año 29 • Volumen XXIX • N° 2 • Julio - diciembre de 2022

Imprenta: Sello Editorial Lugones® Editorial Biotecnológica S.R.L., Curpaligüe 202, 9° B (1406), CABA, Argentina

Tapa

Corte histológico de una muestra de útero de rata de 41 días de edad a la que se le ha inducido el síndrome de ovario poliquístico mediante la administración de dehidroepiandrosterona. Inmunomarcación de citoqueratina 8, donde puede observarse hiperplasia del epitelio luminal y lúmenes intraepiteliales (punta de flecha). Magnificación 400X.

Autoras: Bosquiazzo, V. y Bracho, G.



Directores de Cursos Bianuales

Curso Superior Buenos Aires

Prof. Dra. Blanca Campostrini, Dra. Karina Tozzi, Dra. Sandra Demayo, Dra. Valeria Servetti

Curso Superior Córdoba

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Dra. Viviana Mesch, Dra. Mercedes Lasaga, Dr. Domingo Mugnolo

Directores de Cursos Anuales

I Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - Mendoza

Dra. Lorena Giannoni, Dra. Yamile Mocarbel, Dra. Sonia García, Dra. Sara Papa, Dra. Fabiana Sayegh

Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - Patagonia

Dr. Fabián Gómez Giglio, Dra. Karina Sternberg, Dra. Carolina Yulan, Dra. Gisella Di Pietro

I Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - Santa Fe

Prof. Dr. Manuel Nölting, Dra. María Franchina, Dra. Delia Ostera, Dra. Fernanda González de Chazal, Dra. Soledad Belingeri

I Curso Internacional Universitario Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Prof. Dr. Manuel Nölting, Prof. Dra. Blanca Campostrini, Prof. Dr. Natalio Kuperman, Dra. Sandra Demayo

Coordinadores de Cursos

Bianuales

Buenos Aires

Dra. Silvana Perez Andrada, Dra.

Cecilia López Screnci, Dra. Yanina Azas

Córdoba

Dra. Vanina Drappa, Dra. Bárbara Seybold, Dra. Solange Cieri

Coordinadores de Cursos Anuales

Mendoza

Dra. Agostina Piacentini, Dra. Bárbara Seybold, Dra. Leticia Ojeda, Dra. Raquel Martín

Patagonia

Dra. Guadalupe Rolo, Dra. Ana Ferrer

Santa Fe

Dr. Martín Rotella, Dra. Carolina Simonet, Dra. Fernanda Lamuraglia

Curso Universitario Internacional

Dra. Valeria Servetti, Dra. Fernanda González de Chazal, Dra. Lorena Giannoni, Dra. Bárbara Seybold, Dra. Mercedes Lasaga, Dra. Carolina Simonet

Comité de Certificación y Recertificación

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

Miembros:

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

Comité de Comunicación Institucional

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Prof. Dra. Blanca Campostrini, Dra. Lorena Giannoni, Dra. Valeria Servetti, Dra.

Fernanda González de Chazal, Dra. Yanina Azas

Directores Filiales

Filial Patagonia

Dr. Fabián Gómez Giglio, Dra. Carolina Yulan, Dra. Gisella Di Pietro

Filial NOA

Dr. Adrián Char

Filial Litoral

Dra. Graciela López, Dra. Mariana Degani

Filial Centro

Dra. María José Iturria, Dra. Delia Ostera, Dra. Sandra Antista

Filial Cuyo. Sede San Juan

A definir

Filial Córdoba

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Dr. José Sad

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

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

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

Esta publicación ha sido seleccionada y será 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

TRABAJO ORIGINAL

- La entrevista psicológica en los tratamientos de reproducción humana asistida 29
Laura Wang

REVISIÓN

- Síndrome de ovario poliquístico: importancia de los inositoles en su terapéutica 33
Revisión bibliográfica
Gisela S. Bracho, María V. Acosta, Enrique H. Luque, Verónica L. Bosquiazzo

ANÁLISIS CRÍTICOS POR EXPERTOS DE TRABAJOS SELECCIONADOS

- El análisis del microRNoma genera una firma basada en sangre para la endometriosis 45
Comentarios: Edgardo Daniel Rolla y Patricia Saragüeta

REPORTE DE CASO

- Disgenesia gonadal XY pura, discordancia entre sexo genético y sexo biológico. Reporte de caso y revisión de literatura 48
Gabriela Aldao y Patricia Agüero

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- Impacto de los niveles de prolactina en el cáncer de mama: revisión sistemática y metaanálisis 52

INDEX

ORIGINAL ARTICLE

- *The psychological interview in assisted human reproduction treatments* 29
Laura Wang

REVIEW

- *Polycystic ovary syndrome: importance of inositols in its therapeutics* 33
Gisela S. Bracho, María V. Acosta, Enrique H. Luque, Verónica L. Bosquiazzo

CRITICAL ANALYSIS OF SELECTED ARTICLES: EXPERTS' OPINIONS

- *MicroRNoma analysis generates a bloodbased signature for endometriosis* 45
Comments: Edgardo Daniel Rolla and Patricia Saragüeta

CASE REPORT

- *Pure XY gonadal dysgenesis, discordance between genetic and biological sex. Case report and literature review* 48
Gabriela Aldao and Patricia Agüero

NOVEL ARTICLE

- *Impact of the prolactin levels in breast cancer: a systematic review and meta-analysis* 52

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

Generalidades

Se podrán enviar artículos para publicar en las siguientes secciones: Trabajo original de Investigación (requiere resultados originales, no publicados previamente en otras Revistas Nacionales e Internacionales); Actualización; Revisión; Comentarios bibliográficos; Casos clínicos (en estas cuatro secciones los trabajos se realizarán por invitación del Comité Editorial, deben ser originales, no publicados previamente en Revistas Nacionales e Internacionales y deberán citarse las fuentes de los mismos); y Correo de lectores. Los manuscritos deben tipearse a doble espacio en papel tamaño A4, en Word for Windows, fuente Times New Roman, tamaño 12, con extensión máxima de 20 páginas.

Los autores deberán enviar una versión electrónica al miembro del Comité Editorial que lo solicitó (artículos por Invitación) o a SAEGRE: administracion@saegre.org.ar.

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; Comentarios bibliográficos; 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@lifeliveuven.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 SAEGRE 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 40. Numerar las referencias bibliográficas en forma consecutiva, en el orden en que fueron mencionadas por primera vez en el texto y entre paréntesis (Ejemplos: Texto (1), Texto (1-3), que identifica las citas 1 a 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 aceptación puede ser incluida como "observaciones no publicadas".

Se debe utilizar el formato de referencias bibliográficas "Vancouver", tal como se ejemplifica a continuación:

• Artículos de Revistas

1. Takihara H, Sakatoku J, Cockett ATK. The pathophysiology of varicocele in male infertility. *Fertil Steril*. 1991;55:861-8.

• Libros

2. Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment, 2nd ed. rev. London: S. Paul; 1986:478.

3. Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. En: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*, Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-72.

Abreviaturas y símbolos

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

Tablas, ilustraciones, epígrafes y permisos

• Tablas

Deberán tipearse a doble espacio en páginas separadas y deberán ser numeradas en números arábigos en el orden en que fueron citadas en el texto por primera vez. Los textos explicativos se incluirán en la forma de notas de pie de página, no en el encabezado. Para las notas de pie de página, utilizar letras minúsculas en forma secuencial (a, b, c, etc.) en superíndice. Las tablas se referirán en el texto entre paréntesis, en letra mayúscula, y en números arábigos consecutivos, ejemplo (TABLA 1).

• Ilustraciones y epígrafes

No se aceptarán gráficos ni fotos en color. Las fotografías se enviarán en blanco y negro, en formato digital y con la mayor resolución posible (mayor de 200 ppp o, de ser posible, mayor de 280 ppp). Las ilustraciones se referirán en el texto entre paréntesis, en letra mayúscula y en números arábigos consecutivos, ejemplo (FIGURA 1). Los epígrafes (aclaraciones de las figuras) deberán tipearse a doble espacio al pie de la figura correspondiente.

• Permisos

Se deberá incluir la leyenda: Conflicto de interés: ninguno o especificar el conflicto de interés existente.

Todo material tomado de otras fuentes debe ser citado y en caso de ser mayor a un resumen (250 palabras), deberá estar acompañado de un consentimiento por escrito que otorgue el permiso a la REVISTA DE SAEGRE para su reproducción. Las figuras y/o tablas tomadas de otras fuentes también requieren citar la fuente e incluir el permiso de la editorial que posea los derechos de autor.

La entrevista psicológica en los tratamientos de reproducción humana asistida

The psychological interview in assisted human reproduction treatments

Laura Wang

Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

E-mail: wang.laura@hotmail.com

Recibido: 12/01/22. Aceptado: 21/01/22

Conflicto de interés: la autora declara no tener conflicto de interés.

Resumen

El presente artículo brinda una herramienta de trabajo para los profesionales de la psicología que trabajan en reproducción asistida. La entrevista psicológica en reproducción asistida (EPRA) constituye un dispositivo fundamental y complementario de los tratamientos médicos. El presente artículo destaca la importancia del trabajo interdisciplinario jerarquizando la atención integral centrada en el paciente.

Palabras clave: entrevista psicológica, psicología de la reproducción, trabajo interdisciplinario, técnicas de reproducción humana asistida, fertilidad.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2022; Vol. XXIX N° 2 Julio - diciembre de 2022: 29-32

Abstract

This article provides a working tool for psychology professionals working in assisted reproduction. The assisted reproduction psychological interview (ARPI) constitutes a fundamental and complementary device of medical treatments. This article highlights the importance of interdisciplinary work prioritizing comprehensive patient-centered care.

Key words: psychological interview, reproductive psychology, interdisciplinary work, assisted human reproductive techniques, fertility.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2022; Vol. XXIX N° 2 Julio - diciembre de 2022: 29-32

“El foco central de los pacientes está puesto en alcanzar una meta importante en sus vidas. Por lo tanto, no están lidiando solo con un problema físico, sino también con un sufrimiento subjetivo relacionado con temas personales y psicológicos”.

Guías para la intervención psicológica en tratamientos de medicina reproductiva de alta complejidad, SAMER, 2006

La entrevista psicológica en reproducción asistida (EPRA) constituye un dispositivo fundamental en el camino que inician las personas cuando deciden comenzar los tratamientos de fertilidad. También es una herramienta de trabajo para los profesionales de la psicología y a su vez se constituye en un soporte para optimizar los tiempos y la comunicación en la consulta médica.

La EPRA facilita, agiliza y de esta manera colabora en el campo de la medicina al estar escindido de este, permitiéndole al paciente abordar su problemática reproductiva en el marco de la consulta médica y a su vez les facilita a los médicos desarrollar su práctica sabiendo que en la EPRA serán otros profesionales (del área de la psicología) quienes trabajarán con el paciente aspectos psicosociales de la reproducción. En un terreno diferente e interdisciplinario, la consulta

psicológica favorece la elaboración de los diversos afectos al ofrecer un espacio para las necesidades emocionales del paciente en el marco de un dispositivo autónomo y a su vez complementario. El rol del psicólogo clínico en este ámbito es como una bisagra, que une y a su vez separa, la práctica de la medicina sobre el cuerpo y los efectos psíquicos y sociales de las técnicas de reproducción médicamente asistida.

La EPRA funciona como articulador y sostén en los tratamientos de fertilidad. Los profesionales de la salud interesados en desarrollar una práctica integral centrada en el paciente podrán incluir el aspecto psicológico y la EPRA para obtener mejores resultados en las distintas etapas que requieren los tratamientos de reproducción asistida.

Los pacientes son derivados desde el ámbito médico cuando se confirma el diagnóstico de in-

fertilidad, se percibe sufrimiento subjetivo o frente a la angustia de experiencias traumáticas tales como abortos a repetición, falla repetida de implantación, indicación de tratamiento con gametos donados, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad masculina, preservación de fertilidad por causa oncológica, enfermedades monogénicas, gestación por sustitución/gestación solidaria (GS), indicación de test diagnóstico preimplantacional, toma de decisiones referida a los posibles destinos en embriones sobrantes criopreservados, etc.

En todos los casos, las personas que recurren a la reproducción asistida, ya sea por necesidad (diagnóstico de infertilidad) o por elección (hombres o mujeres sin pareja, parejas homosexuales, maternidad diferida, etc.) se presentan a la consulta médica con importantes padecimientos de índole psicológica que, en general, exceden los motivos de la consulta con el médico especialista y las estrategias e intervenciones que tienen los profesionales dedicados a atender y resolver la disfunción reproductiva.

La EPRA privilegia el trabajo de lo particular, lo único y singular de cada historia y funciona como articulador y sostén de un proceso complejo que involucra distintas etapas que desencadenan diversos afectos y emociones. Por eso, incorporar los aspectos psicológicos y la EPRA con un profesional formado en esta temática se vuelve fundamental para obtener los resultados esperados y transitar el tratamiento con menor sufrimiento subjetivo.

En este artículo se describirán algunos aspectos centrales de la EPRA, con énfasis en la importancia del **trabajo interdisciplinario y desde un enfoque integral**, incluyendo la dimensión **biopsicosocial**, teniendo en cuenta el impacto de los determinantes sociales, legislativos, sanitarios y culturales de cada **subjetividad**.

Se presentará el tema a partir del desarrollo de algunas premisas.

• **La entrevista psicológica en reproducción asistida (EPRA) permite operativizar el estrés, verbalizar las emociones y orientar en la toma de decisiones**

La injerencia de la fertilización *in vitro* (FIV) en la búsqueda de un hijo conlleva múltiples escenarios estresantes de sobrecarga crónica. Los tratamientos de baja y alta complejidad -y las técnicas derivadas de los tratamientos de alta com-

plejidad como resultado de los avances científicos (criopreservación de embriones y gametos, PGT)- provocan un alto nivel de tensión emocional, ansiedad, temores, fantasías, angustia, etc., tanto en la persona que debe exponer su cuerpo como en la pareja, si hubiese.

En la medida en que los pensamientos comandados por el estrés, el miedo, la incertidumbre y la angustia puedan ser puestos en palabras, permitirán su operatividad. Abordar el sufrimiento en la consulta psicológica con un especialista mediante la palabra es central; nombrar permite reconocer, distinguir y reacomodar para poder elegir, tomar decisiones y continuar el camino.

• **El trabajo en la EPRA es aliado y complemento del tratamiento médico**

Es importante destacar que la puesta en marcha de un **dispositivo interdisciplinario** requiere la labor articulada de actores de diversas especialidades/saberes y la definición conjunta de estrategias y abordajes que beneficien la integridad del paciente. Es parte del trabajo del psicólogo favorecer el vínculo del paciente con el equipo médico y, si fuese necesario, colaborar en la comunicación entre ellos. Para ello es fundamental conocer las especificidades de las distintas áreas de la problemática. En este sentido, la EPRA no intenta invadir ni intervenir en el campo de la medicina, en el de la biología o en el derecho de familia, sino que los complementa. Cada uno de ellos tiene un rol que es claro y fundamental. El éxito en la intervención depende mucho de que este vínculo sea de confianza mutua, división de roles y comunicación constante.

La reproducción médicamente asistida, como toda problemática de salud, involucra aspectos físicos, psíquicos, sociales y legales. Sin embargo, la mayoría de las veces, al ser un tratamiento que se inicia luego de varios intentos fallidos de gestar y generalmente involucra la exposición a prácticas invasivas y en algunos casos hasta resultan traumáticas, **contar con apoyo psicológico y articulador puede cambiar el modo de atravesar el proceso y lograr distintos resultados.**

• **Los tratamientos de fertilidad (y en especial la fertilización *in vitro*) ponen al cuerpo como protagonista, demandan tiempo, recursos y especialmente paciencia**

Generalmente los pacientes que llegan a la consulta de un especialista en fertilidad traen con

ellos un recorrido único y singular de la mano de un **complejo abanico de emociones**: frustraciones por no haber logrado el embarazo de la forma anhelada, fantasías mágicas adjudicadas a las técnicas médicas, miedo al dolor, a lo desconocido, a la repetición de experiencias difíciles y tristes. El psicólogo ofrece un espacio que favorece la elaboración de angustias, duelos y un sitio donde poder hablar de las fantasías relacionadas con la (in)fertilidad.

Los tratamientos de baja y alta complejidad habitualmente **son ciclos de intervenciones que se repiten** hasta lograr el embarazo. Los pacientes atraviesan constantes duelos y microduelos. Este proceso **prolongado en el tiempo** es estresante e impacta en los aspectos emocionales, y genera enojo, desconfianza, bronca, frustración, temores, desgaste en las relaciones interpersonales, y trae muchas veces consecuencias subjetivas, vinculares y sociales. La EPRA otorga contención estable frente a las vicisitudes de una situación impredecible y cambiante.

La EPRA es un dispositivo que también tiene como premisa alojar a los pacientes y facilita a la pareja encontrar un espacio de diálogo. A su vez se convierte en sostén en momentos de diagnósticos movilizantes y desestructurantes, tanto a la hora de la intervención médica como en las distintas etapas del tratamiento médico.

- **La metodología de la EPRA privilegia la escucha, la orientación, el asesoramiento y el acompañamiento sin realizar indicaciones sobre los tratamientos médicos**

La EPRA es un espacio que **se construye** con las personas consultantes; se trata de una estrategia que propone el desarrollo de espacios de **contención y asesoramiento** personalizado, **priorizando la privacidad y confidencialidad** al servicio del cuidado del paciente, con el objetivo de **acompañar** el proceso de **búsqueda del embarazo** y fortalecer la **autonomía** de las personas usuarias de las técnicas de reproducción médicamente asistida para que tomen decisiones sobre su propia **salud sexual y reproductiva** de manera **consciente e informada**.

Por tales motivos en la EPRA es importante mantener siempre la **escucha activa**, considerar las inquietudes, demandas y necesidades de los y las pacientes y en función de estas, **orientar las acciones** para que el **proceso emocional y físico** de los tratamientos de reproducción asistida sean vividos de manera saludable.

El psicólogo que trabaja en reproducción asistida deberá **adaptar la intervención psicológica** y los **objetivos** según el **momento específico del tratamiento médico** en el que se encuentre la persona o la pareja que consulta, así como escuchar y priorizar la relación que el paciente tiene con el propio cuerpo, teniendo en cuenta sus **limitaciones y necesidades** entendiendo que son **situaciones dinámicas y cambiantes en el tiempo**.

Es importante que el profesional de la psicología pueda ubicar qué sostiene el **deseo** de un hijo en cada **singularidad**, cuál es la **historia** de ese hijo que no llega, contener al paciente emocionalmente al momento de recibir el diagnóstico médico referido a su dificultad reproductiva, acompañarlo de manera **no invasiva** pudiendo **alojar** la expresión de diversos afectos y estados psicológicos fluctuantes que pudiesen aparecer durante el tratamiento y abordar la **elaboración de los distintos duelos y microduelos**.

Es conveniente considerar la EPRA como una **herramienta** más allá del nivel de complejidad y de recursos con los que cuente la institución médica donde se desarrolle la práctica médica.

CONCLUSIONES

El campo de la reproducción asistida fue cambiando y evolucionando considerablemente en los últimos años. Es necesario jerarquizar la figura del psicólogo en reproducción asistida para una mejor atención centrada en el paciente y para optimizar los tiempos y la comunicación de la consulta médica.

Es necesario recordar algunas de las **funciones y objetivos que tiene el profesional de la psicología dentro de un centro de reproducción asistida utilizando la EPRA** como herramienta de trabajo: orientar, asesorar y facilitar a los pacientes en la firma de los consentimientos informados promoviendo la toma de decisiones consciente e informada brindando la información que pudiesen necesitar; asistir al departamento de ovodonación en la evaluación y asesoramiento a mujeres donantes de óvulos; asesorar y acompañar a personas receptoras de gametos donados; evaluar y asesorar a pacientes que opten por la donación de gametos intrafamiliares; evaluar, asesorar y acompañar a pacientes que realicen tratamientos con gestantes que no formen parte del proyecto parental; realizar acompañamiento en psicoprofilaxis quirúrgica; proporcionar escucha activa produciendo intervenciones acordes a cada paciente en la elaboración de duelos y microduelos (betas

negativas, baja respuesta a la estimulación ovárica, abortos espontáneos, donación de gametos, pasaje de baja a alta complejidad); realizar entrevistas donde se brinde información, asesoramiento y apoyo en la toma de decisiones de gametos y embriones criopreservados, etc.

Por los múltiples motivos de consulta anteriormente mencionados, se hace evidente la necesidad de contar con las **distintas disciplinas** para hacer frente a los **variados y complejos escenarios** que surgen de la reproducción asistida.

La EPRA en tratamientos de fertilidad es una herramienta que intenta ayudar a lograr las mejores condiciones psicológicas y emocionales para alcanzar la gestación, y funciona como articulador y sostén de un proceso complejo.

REFERENCIAS

- Fernández D, Girolami M, Jadur S, Melijovich I, Baccaro M.M, Willner R, Zapiro R. *Guías para la intervención psicológica en tratamientos de medicina reproductiva de alta complejidad*. Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva. 2006;21(2). <http://www.samer.org.ar/revista/volumen21.asp?numero=2>.
- García de las Bayonas Blánque A y otros autores del grupo de interés de psicología. *Manual de protocolos de intervención psicológica con pacientes con problemas reproductivos*. 2020. SEF, Sociedad Española de Fertilidad y Diego Marin Editores.
- Navés F, Wang L, Jurdowski L, Barintoni G, Perez D y Rossi. *Guía de buenas prácticas para la evaluación y asesoramiento de donantes de ovocitos*. En Lima & Rossi, *Desafíos actuales de la clínica de la reproducción humana asistida*. 1a ed. - San Luis: Nueva Editorial Universitaria - U.N.S.L., 2020. Libro digital, iBook.
- Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable del Ministerio de Salud de la Nación. *Guía sobre fertilidad para equipos de atención primaria de la salud*, diciembre 2015.
- Wang L y Pérez D. *La otra cara de las TRHA: las mujeres donantes de óvulos*. Publicado en Derecho de Familia – Revista Interdisciplinaria de Doctrina y Jurisprudencia - Nº78, marzo 2017.
- Wang L. *¿Se puede decidir sobre el propio cuerpo en reproducción asistida?* Revista Polvo, diciembre 2021. <http://www.polvo.com.ar/2021/12/wang-reproduccion-asistida-Toxicol> [Internet]. 2021;103:28-35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34058573>.

Síndrome de ovario poliquístico: importancia de los inositoles en su terapéutica

Polycystic ovary syndrome: importance of inositols in its therapeutics

Gisela S. Bracho, María V. Acosta, Enrique H. Luque, Verónica L. Bosquiazzo

Instituto de Salud y Ambiente del Litoral, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad Nacional del Litoral, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

Correspondencia: Instituto de Salud y Ambiente del Litoral (ISAL, UNL-CONICET), Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Ciudad Universitaria, Paraje El Pozo, Casilla de Correo 242, (3000) Santa Fe, Argentina.

Tel./fax: 54 342 4575207. E-mail: vlbosqui@fbc.unl.edu.ar (V. L. Bosquiazzo).

Recibido: 21/01/22. Aceptado: 31/01/22

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

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una patología endocrina, de sintomatología variable, con alta prevalencia en mujeres en edad reproductiva. Las mujeres con SOP pueden presentar un amplio espectro de síntomas que incluyen disfunciones metabólicas (resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, dislipemia), reproductivas (oligo/anovulación, amenorrea) y endocrinas (hiperandrogenismo, hirsutismo, acné). Las complicaciones metabólicas pueden llevar a que las pacientes desarrollen diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y patologías cardiovasculares. Si a esto se suma la ausencia de ciclicidad ovárica y un exceso de los niveles circulantes de andrógenos, las predispone a subfertilidad/infertilidad e incluso a un mayor riesgo de neoplasias uterinas. El uso de modelos animales de SOP, como los desarrollados por nuestro grupo de trabajo, constituye una herramienta imprescindible para estudiar aspectos básicos y moleculares del síndrome que contribuyen con la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos. Los inositoles son sensibilizadores de insulina cuyo uso está en investigación para atenuar las complicaciones asociadas al SOP. Su administración oral es bien tolerada por las pacientes. Diferentes estudios se han llevado a cabo evaluando el efecto de las dos principales isoformas: el mioinositol (MIO) y el D-chiro-inositol (DCI). Las investigaciones se realizaron estudiando las isoformas juntas, separadas y/o coadministradas con otras drogas ampliamente utilizadas en estas pacientes (metformina, citrato de clomifeno). El objetivo de la presente revisión es resumir las evidencias obtenidas hasta la fecha sobre los tratamientos, las dosis empleadas, los beneficios y las recomendaciones en el uso de inositoles para el tratamiento de las complicaciones frecuentes en las mujeres que sufren SOP.

Palabras clave: SOP, mioinositol, D-chiro-inositol, metabolismo, fertilidad, hiperplasia endometrial.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disease with variable symptoms and a high prevalence in women of reproductive age. Women with PCOS may present a wide spectrum of symptoms, including metabolic (insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia), reproductive (oligo/anovulation, amenorrhea), and endocrine (hyperandrogenism, hirsutism, acne) disorders. Metabolic complications can lead to diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. In addition to these complications, if there is an absence of ovarian cyclicity as well as an excess of the circulating levels of androgens, women are predisposed to subfertility / infertility and even a higher risk of uterine neoplasms. The use of animal models of PCOS, such as those developed by our work group, is an essential tool to study basic and molecular aspects of the syndrome that contribute to the search for new therapeutic targets. Inositols are insulin sensitizers whose use is being investigated to reduce complications associated with PCOS. Its oral administration is well tolerated by patients. Different studies have been carried out to evaluate the effect of the two main isoforms, myo-inositol (MIO) and D-chiro-inositol (DCI). During the investigations the isoforms were studied together, separated and/or co-administered with other drugs widely used in these patients (metformin, clomiphene citrate). The aim of this review is to summarize the evidence obtained up to date on the treatments, doses, benefits and recommendations about the use of inositols for the treatment of prevalent complications in women with PCOS.

Key words: PCOS, myoinositol, D-chiro-inositol, metabolism, fertility, endometrial hyperplasia.

INTRODUCCIÓN

En el siglo XVII, varios investigadores describieron casos de mujeres con amenorrea, ovarios poliquísticos (que denominaron microquístico o escleroquístico) y/o signos de hiperandrogenismo, representados por la aparición de exceso de vello con un patrón masculino (hirsutismo). Eran casos aislados, de mujeres que presentaban algunas de esas características y, en general, estaban asociados con otras patologías como tumores en glándulas suprarrenales, síndrome de Cushing y diabetes. Fue en 1935 cuando los Dres. Stein y Leventhal describieron una serie de pacientes -en lugar de casos esporádicos- que presentaban la tríada de ovarios de gran tamaño, hirsutismo y alteraciones menstruales, vinculando estos tres síntomas entre sí. A esta tríada la llamaron síndrome de Stein y Leventhal, denominación que comenzó a utilizarse comúnmente a mediados de los años 50 del siglo xx. De forma simultánea, otras terminologías surgieron: “enfermedad de ovario poliquístico” y “síndrome de ovario poliquístico (SOP)”; esta última es la que perdura hasta la actualidad¹.

A lo largo del tiempo, diferentes instituciones y sociedades han establecido criterios para el diagnóstico del SOP. Entre ellas, la conferencia de expertos del Instituto Nacional de la Salud de los EE. UU. (**Criterios del NIH, 1990**), el Consenso de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) en Rotterdam (**ESHRE/ASRM, Rotterdam 2003**) y la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (**AE-PCOS 2006**)². Todas ellas se basaron en características similares: hiperandrogenismo (HA), morfología de ovario poliquístico (PCOM) y oligoanovulación (OA). La actualización del NIH en el año 2012 recomienda el uso de los criterios de Rotterdam de 2003, que establece que al menos se tengan dos de las tres características nombradas anteriormente, con la particularidad de que se identifiquen los fenotipos específicos: fenotipo A: HA+OA+PCOM (SOP completo y clásico), fenotipo B: HA+OA (SOP clásico), fenotipo C: HA+PCOM (SOP ovulatorio) y fenotipo D: OA+PCOM (SOP “no hiperandrogénico”)². Todas las definiciones del SOP exigen la exclusión sistemática de otros trastornos o patologías con signos y/o síntomas similares como la hiperplasia suprarrenal congénita, los tumores secretores de andrógenos, el síndrome de Cushing, el hipotiroidismo, la hiperprolactinemia o el uso de esteroides androgénicos².

El SOP es la patología endocrina más común en mujeres en edad reproductiva, y afecta entre el 5-21% de esta población. Según el informe del consenso del NIH de 2012, se estima que el SOP afecta aproximadamente a cinco millones de mujeres en edad reproductiva en los Estados Unidos². La prevalencia más alta se registró en mujeres obesas (80%) comparada con el 20-30% de mujeres delgadas. Además, se considera que hasta el 70% de las mujeres con SOP puede no estar diagnosticada³. Este síndrome puede acompañarse de **anomalías metabólicas**, como obesidad, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia o dislipidemia. La gran mayoría de las pacientes con SOP experimenta oligoanovulación, lo que resulta en **subfertilidad/infertilidad**; otras complicaciones obstétricas incluyen hipertensión inducida por el embarazo, diabetes mellitus gestacional y macrosomía⁴. A su vez, la combinación de hiperandrogenismo, oligoanovulación e hiperinsulinemia coloca a estas pacientes en mayor riesgo de **hiperplasia endometrial y carcinoma de endometrio**⁴.

Sumado a lo previamente descrito, cada año se descubren más problemas de salud asociados con el SOP, entre ellos, trastornos de ansiedad y depresión asociados con una reducida calidad de vida⁴. Recientemente la pandemia por SARS-CoV-2 puso de manifiesto que las mujeres con SOP, independientemente de las comorbilidades asociadas a su enfermedad (diabetes, obesidad, resistencia a la insulina), tienen mayor riesgo de desarrollar infección grave, en parte, debido a una predisposición proinflamatoria subyacente y a que el exceso de andrógenos modula negativamente la respuesta inmune⁵.

Inositoles. ¿Qué son?

Los inositoles son un conjunto de nueve estereoisómeros diferentes, pero el nombre genérico “inositol” se usa para describir el isómero más común: el mioinositol (MIO). El MIO es un azúcar natural carbocíclico (cis 1, 2, 3, 5-trans-4, 6-ciclohexanohexol) presente en las células animales y vegetales, ya sea en su forma libre o como un componente unido de fosfolípidos o derivados de fosfato de inositol⁶. Interviene en varios procesos celulares, especialmente en la transducción de señales en respuesta a una variedad de hormonas, neurotransmisores y factores de crecimiento, y es la base estructural de segundos mensajeros, como inositol 1, 4, 5-trisfosfato (IP3), lípidos de fosfa-

tidilinositol fosfato (PIP2/PIP3) y posiblemente inositol glicanos⁶. Además, se lo puede hallar en muchos alimentos, en particular en cereales, legumbres y cítricos⁶. El MIO fue reconocido por la Administración de Medicamentos y Alimentos del Gobierno de los Estados Unidos (FDA) como “generalmente reconocido como seguro” (GRAS), según el código de 182.537 y 184.1370, y puede utilizarse en alimentos sin ninguna limitación, incluso se lo emplea como suplemento nutritivo en alimentos dietéticos especiales y preparados para lactantes.

El D-chiro-inositol (DCI) es un isómero de MIO sintetizado a partir de este por acción de una enzima de la familia de las epimerasas. Su síntesis está regulada en función de los requisitos específicos del tejido⁷. Por lo tanto, una actividad enzimática de la epimerasa aumentada o disminuida puede provocar un desequilibrio en la relación MIO/DCI, que alteraría la respuesta de un tejido dado a los estímulos externos⁷. De hecho, la relación específica entre ellos es una característica muy conservada de cada tejido y contribuye a mantener sus condiciones fisiológicas^{6,7}. El contenido de DCI es mayor en los tejidos que almacenan glucógeno, mientras que desciende en tejidos con alto consumo de energía, como el corazón o el cerebro. En tejido adiposo y hepático la relación MIO/DCI es aproximadamente 2:1; en cerebro y corazón, de 200:1; en líquido folicular, de 100:1, y en sangre, de 40:1⁸. El control de la insulina sobre la epimerasa es un punto clave en el mantenimiento de estas proporciones fisiológicas^{6,9}. La insulina estimula la actividad enzimática, cambiando el equilibrio a favor de DCI. Los cambios en la proporción de niveles plasmáticos y urinarios de MIO/DCI están tan estrechamente relacionados con las anomalías en los niveles de insulina que se los considera un marcador temprano de hiperglucemia y resistencia a la insulina¹⁰.

Varios estudios se han llevado a cabo con el objetivo de investigar el papel de los inositoles en diferentes situaciones clínicas. Se demostró que pueden desempeñar un rol clave en la homeostasis hormonal y metabólica, la fertilización de los ovocitos y la tecnología de reproducción asistida, el tratamiento de la diabetes, la prevención del síndrome metabólico, el tratamiento de la depresión, trastorno psiquiátrico y trastorno de ansiedad, y para la prevención del cáncer^{11,12}.

En esta revisión nos focalizaremos en sintetizar el conocimiento actual sobre los mecanismos de

acción de los inositoles sobre las principales complicaciones observadas en las mujeres con SOP.

Los inositoles y las complicaciones metabólicas asociadas al SOP

Gran parte de las mujeres con SOP presenta resistencia crónica a la insulina, más allá de la que se observa solamente debido a un índice de masa corporal elevado^{4,13}. En estas pacientes se demostró un defecto en la translocación a la membrana celular del receptor encargado del transporte de glucosa tipo 4 (GLUT4) y una disminución de la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa y glucógeno sintasa que inducen hiperglucemia¹³. Si la hiperglucemia se prolonga en el tiempo, se puede producir un aumento de triglicéridos en sangre, debido a que se dirige más glucosa al hígado, esta se convierte en triglicéridos y hay mayor liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo¹³. Como resultado de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria, las pacientes con SOP tienen un elevado riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2¹⁴. Paralelamente, también tienen mayor posibilidad de desencadenar síndrome metabólico conjuntamente con alto riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares¹⁵. Además, las pacientes con SOP tienen un mayor riesgo de esteatosis hepática macrovascular, también denominada enfermedad del hígado graso no alcohólico que, de no ser tratada, puede provocar una función hepática anormal, esteatohepatitis, cirrosis y, en raras ocasiones, carcinoma hepatocelular¹⁶.

Para este tipo de complicaciones metabólicas, se recomienda como primera línea de tratamiento un estilo de vida saludable (dieta y actividad física)¹⁴. En segunda medida, se busca tratar la resistencia a la insulina y a la hiperinsulinemia, cuyas terapias incluyen el uso de sensibilizadores de insulina (metformina, tiazolidinedionas e inositoles, entre otros)¹⁷. Todos los sensibilizadores de insulina comparten objetivos terapéuticos similares, pero cada uno de ellos tiene objetivos celulares, mecanismos de acción y efectos secundarios específicos. La metformina resultó ser muy exitosa para el tratamiento de la resistencia a la insulina en mujeres con SOP; sin embargo, posee efectos secundarios que a veces dificultan su uso, tales como baja tolerancia a la droga y síntomas gastrointestinales¹⁸. Por otro lado, debido a que su excreción es renal, debe evaluarse su prescripción a pacientes que tengan alterada la función de este

órgano, ya que puede conducir a la acumulación plasmática de metformina y esto se asoció con acidosis láctica¹⁹. En consecuencia, el tratamiento con metformina no puede administrarse a todas las pacientes y en ocasiones debe suspenderse.

Los inositoles son sensibilizadores de insulina que pueden aplacar significativamente la resistencia a la insulina y varias alteraciones metabólicas relacionadas con esta, además de tener buena tolerancia a la administración oral²⁰. Los estereoisómeros MIO y DCI demostraron ejercer una acción similar a la insulina *in vivo* a través de sus respectivos derivados inositolfosfoglicanos (IPG) -MIO-IPG y DCI-IPG- que actúan como mediadores de la insulina⁶. Ambas moléculas actúan sobre diferentes procesos celulares. El MIO induce la translocación de GLUT4 a la membrana celular y mejora así la captación de glucosa e inhibe la enzima adenilato ciclasa, y reduce la liberación de ácidos grasos libres y la síntesis de triglicéridos. El DCI estimula la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa favoreciendo la producción de ATP a través del ciclo de Krebs. Tanto el MIO como el DCI estimulan la enzima glucógeno sintasa, lo que favorece la conversión de glucosa en glucógeno¹³.

Por lo tanto, en los tratamientos con inositoles se debe tener en cuenta que MIO y DCI actúan sobre distintos procesos en la vía de acción de la insulina, y que la conversión de MIO a DCI por la epimerasa puede estar alterada en los tejidos resistentes a la insulina de pacientes con SOP (por ejemplo, el 1% frente al 8% normal en el tejido muscular)¹³. En este sentido, se demostró que la administración de DCI a pacientes con SOP aceleró la eliminación de glucosa y sensibilizó la acción de la insulina, y mostró que la administración de DCI puede reestablecer una epimerización defectuosa de MIO²¹. Sin embargo, se debe considerar que la suplementación con DCI por sí sola no siempre es útil dado que DCI no se convierte en MIO, y se ha demostrado deficiencia sistémica de MIO y MIO-IPG en situaciones de insulinoresistencia, posiblemente por una menor entrada a la célula, como así también a una excesiva pérdida renal¹³. Otro punto que hay que tener en cuenta al momento de administrar inositoles a pacientes con SOP, es que MIO compite con la glucosa por la absorción intestinal, especialmente si se administra durante las comidas, lo que puede afectar los niveles glucémicos posprandiales²².

En mujeres con SOP, se observó un defecto

en la disponibilidad y/o un metabolismo alterado de los inositoles o de sus mediadores IPG que podrían contribuir al desarrollo de la resistencia a la insulina, apoyando de esta forma el uso de inositoles en su tratamiento²³. Las dosis de MIO utilizadas en la mayoría de los estudios sin efectos secundarios varían entre 2 y 4 g/día, obteniéndose los mejores resultados con la dosis de 4 g/día para el tratamiento de las complicaciones metabólicas asociadas al SOP¹³. El tratamiento con esta última dosis es útil para atenuar todo el espectro de síntomas, lo que resulta en un tratamiento completo y eficaz²³. MIO disminuyó los valores del índice HOMA (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina), la relación glucosa/insulina y los niveles plasmáticos de insulina y glucosa en ayuna. Además, redujo el área bajo la curva de insulina después de la prueba de tolerancia a la glucosa, lo que constituye una clara señal de la mejora de la sensibilidad periférica¹⁵. La suplementación con MIO disminuyó los niveles de insulina probablemente al inducir un aumento de los niveles de IPG, por lo tanto, niveles más altos de IPG podrían amplificar la señal de insulina²³. También se demostró una reducción significativa del peso corporal, de los niveles séricos de leptina, triglicéridos, colesterol total y aumentos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)¹¹. Estos datos aportan evidencias de que el tratamiento con MIO además podría ser útil para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares en mujeres con SOP.

También se evaluó el tratamiento con 1 g de DCI, que se comparó con 4 g de MIO, y demostró buenos efectos sobre el perfil metabólico y mejores resultados sobre el hiperandrogenismo²⁴. Asimismo se estudiaron combinaciones de MIO+DCI usando 3300 mg MIO más 84 mg DCI/día (formato polvo, equivalente a 550 mg de MIO + 13,8 mg de DCI en formato de una cápsula blanda) y comparando los efectos con una dosis de 4 g MIO/día^{15,21}. En estas pruebas, se observó que después de 6 meses de tratamiento, si bien ambos tratamientos mejoraron varios marcadores metabólicos del SOP y del síndrome metabólico asociado, la suplementación combinada de MIO y DCI resultó ser más efectiva en la reducción del índice HOMA¹³. Por otra parte, se recomienda que la dosis de DCI puede ser cercana pero no superior a 300 mg/día¹³. Esto se basa en los resultados de un estudio donde la suplementación con dosis superiores a 300 mg DCI afectó la calidad de los

ovocitos, probablemente por la disminución de la relación MIO/DCI en el ovario²⁵. Por lo tanto, sobre la base de los mecanismos de acción conocidos de MIO y DCI y los resultados prometedoros, el uso de la combinación MIO+DCI sería una buena opción terapéutica para el SOP.

Es interesante destacar que también se investigó el uso de los inositoles en conjunto con otros sensibilizadores de insulina. En este sentido, teniendo en cuenta que la metformina –uno de los tratamientos más usados para el SOP– actúa aumentando la liberación de DCI-IPG de las membranas celulares, y que las pacientes con resistencia a la insulina tienen reservas tisulares insuficientes de DCI-IPG, la suplementación con DCI y/o MIO probablemente mejoraría las reservas corporales de sus derivados metabólicos aumentando la sensibilidad a la insulina¹³. Así, Cappelli y col. (2013)²⁶ compararon los efectos de la combinación de 2 g de MIO + 800 mg de ácido lipoico (cofactor de la enzima piruvato deshidrogenasa) + 1700 mg de metformina por día con los tratamientos usando solo 3000 mg de metformina por día. Los resultados demostraron que las pacientes tratadas con la combinación de MIO + ácido lipoico + metformina presentaron una mayor disminución del índice de masa corporal, del índice HOMA y de los niveles de testosterona en relación con las pacientes tratadas solo con metformina²⁶. El MIO y la metformina en combinación podrían actuar de forma aditiva o sinérgica y permitirían el uso de dosis reducidas de metformina en pacientes intolerantes a la administración terapéutica normal de esta droga. Posiblemente, la combinación de otros sensibilizadores de insulina como la N-acetilcisteína –un precursor del glutatión– con MIO y/o DCI también puedan presentar buenos resultados en el tratamiento de las complicaciones metabólicas asociadas al SOP¹³. Igualmente, un estudio reciente demostró resultados satisfactorios al usar 4 g de MIO y una dieta hipocalórica para el tratamiento del síndrome metabólico²⁷. En este sentido, y considerando que la primera línea de tratamiento en mujeres con SOP y resistencia a la insulina es una dieta saludable, sería interesante realizar estudios para investigar la combinación de esta con el tratamiento con inositoles.

En resumen, a pesar de la gran cantidad de estudios que se han realizado con el fin de encontrar el tratamiento ideal para mejorar los síntomas asociados a las complicaciones metabólicas

del SOP, hasta la fecha no existe consenso sobre cuál sería el óptimo. Es evidente que el SOP es una enfermedad multisistémica, donde todas las pacientes presentan diferentes sintomatologías y diferentes respuestas a los tratamientos, lo que conduciría a realizar una medicina personalizada.

Los inositoles en la ovulación y la fertilidad de las mujeres con SOP

En las mujeres con SOP la oligoanovulación es la primera causa de infertilidad⁴. El proceso de receptividad del embrión y la implantación también pueden estar afectados debido a un desarrollo endometrial alterado como consecuencia del deterioro en la vía de señalización de insulina/glucosa y la sobreexpresión de receptores de andrógenos en el endometrio²⁸. Es así que el tratamiento de la infertilidad con agentes inductores de la ovulación no siempre demostró resultados satisfactorios, lo que indica que la restauración de la ovulación no asegura que se produzca un embarazo exitoso y que deben tenerse en cuenta otras alteraciones.

Los cambios en el estilo de vida son la primera línea de tratamiento¹⁴. Se recomienda la disminución del índice de masa corporal en mujeres con sobrepeso y obesidad: está demostrado que una pérdida de peso del 5 al 10% puede ser suficiente para restablecer la menstruación, las ovulaciones regulares y además mejorar el efecto de los agentes inductores de la ovulación¹⁴. Como segunda línea de tratamiento, se usan diferentes fármacos. El más utilizado, dentro de los tratamientos farmacológicos, es el citrato de clomifeno, que se emplea para inducir la ovulación²⁹. También se ha sugerido que la metformina (sola o en asociación con citrato de clomifeno) aumenta los ciclos ovulatorios en mujeres con SOP; sin embargo, no aumenta la tasa de nacidos vivos³⁰. Por lo tanto, no se recomienda el uso de metformina para la inducción de la ovulación y se limita su uso para tratar la resistencia a la insulina en el SOP y la diabetes tipo 2²⁹. Otras opciones terapéuticas para resolver problemas de infertilidad son el tratamiento con letrozol o gonadotropinas para mujeres que tienen resistencia ovulatoria o no responden al citrato de clomifeno, sin otro factor de infertilidad²⁹. Cuando las opciones de tratamiento antes mencionadas fracasan, se proponen terapias más complejas, como las técnicas de fertilización asistida (fertilización *in vitro*, maduración *in vitro*, etc.)¹⁴.

Los inositales son una de las alternativas terapéuticas que han comenzado a investigarse en los últimos años. Los estudios no solo demuestran el papel de los inositales en los trastornos metabólicos, sino también en la reproducción humana. En el ovario, el MIO participa en la captación de glucosa y la vía de señalización de la hormona folículo estimulante (FSH), mientras que el DCI está involucrado en la producción de testosterona mediada por insulina⁶. La hiperinsulinemia resultante del SOP estimula directamente a las células de la teca ovárica para producir andrógenos, posiblemente aumentando la actividad enzimática de la enzima epimerasa y alterando el equilibrio a favor de DCI⁹. Los niveles altos de glucosa en sangre debido a la resistencia a la insulina reducen la síntesis globulina fijadora de hormonas sexuales en el hígado, lo que resulta en niveles aún más altos de andrógenos libres circulantes²⁵. Por otra parte, se sugiere que una menor captación de glucosa por los ovocitos debido a la insulinoresistencia da como resultado ovocitos de mala calidad¹⁷. Por lo tanto, teniendo en cuenta estos antecedentes, la administración de inositales podría contribuir a mejorar la ovulación y fertilidad en las mujeres con SOP.

1- Tratamientos con DCI o MIO

La administración de DCI puede resultar útil para restablecer la ovulación a corto plazo. El tratamiento de 6-8 semanas con 1200 mg/día de DCI indujo la ovulación en mujeres obesas con SOP³¹. Por el contrario, la administración de DCI a una dosis más alta (2400 mg/día) empeora los parámetros endocrinológicos en mujeres obesas anovulatorias, y muestra niveles de testosterona ligeramente más altos⁸. En este caso, es probable que el DCI actúe principalmente sobre la expresión de aromatasa, reduciendo la síntesis de estradiol y aumentando la liberación de FSH⁸. Incluso, altas dosis de DCI inducen un fenotipo histológico similar al SOP en un modelo de ratón, con folículos terciarios quísticos y ovocitos atrésicos³². Por lo tanto, deben evitarse los tratamientos a largo plazo con dosis altas para minimizar el posible impacto negativo sobre el ovario.

Por otra parte, los tratamientos largos con MIO demostraron ser seguros para mejorar las afecciones ováricas en mujeres con SOP. El MIO induce la ovulación al mejorar la señalización de la FSH y normalizar el ciclo menstrual¹³. Se demostró que más del 60% de las pacientes tratadas

con MIO restauró la ovulación espontánea (más del 30% de estas mujeres quedó embarazada), en comparación con el 50% de las pacientes tratadas con metformina (con una tasa de embarazo de 18,3%)³³. Gerli y col. (2003)²⁰ manifestaron que el tratamiento con MIO aumentó la frecuencia de ovulación y la concentración de estradiol durante la primera semana de tratamiento, que es la que induce la maduración folicular.

También se evaluaron varios parámetros asociados con la calidad del ovario y ovocitos, la foliologénesis ovárica y la reserva ovárica funcional luego del tratamiento con inositales. No se observaron cambios consistentes en los valores de hormona antimulleriana o el conteo de folículos antrales¹⁷. Con relación al número de ovocitos recuperados, algunos trabajos reportaron que no existen diferencias entre las pacientes tratadas con MIO o DCI y las mujeres sin tratamiento^{25, 34}. Sin embargo, Ciotta y col. (2011)³⁵ informaron que con el tratamiento con MIO obtuvieron una mayor recuperación de ovocitos. Por el contrario, Lesoine y Regidor (2016)³⁶ reportaron un menor número de ovocitos recuperados en mujeres tratadas con MIO, lo que indica menor riesgo de síndrome de hiperestimulación y mejor calidad del embrión en estas pacientes. De los trabajos que evaluaron el número de ovocitos en metafase o número de embriones de grado superior, algunos autores reportaron que el tratamiento con MIO o DCI no lo afectan³⁵, mientras que otros demuestran un aumento^{34, 37} o una disminución²⁵ en este parámetro. Unfer y col. (2011)³⁸ reportaron un aumento en el número de ovocitos en metafase II después del tratamiento con MIO en comparación con DCI, aunque la tasa de embarazos no cambió entre ambos tratamientos.

2- MIO combinado con otros tratamientos

Algunos estudios se focalizaron en estudiar la suplementación de diferentes tratamientos con inositales. En mujeres infértiles con SOP, se observó que el tratamiento con MIO y ácido fólico restauró la ovulación en el 70% de las mujeres y condujo a una tasa de embarazo del 15,1%³⁹. El MIO combinado con metformina resultó ser más efectivo que la metformina sola para restaurar la regularidad del ciclo menstrual¹³. Comparado con el citrato de clomifeno, el MIO mostró una tendencia, aunque no significativa, a una menor tasa de ovulación (69,4% vs. 79,5%) y mayor tasa de embarazo (33,3% vs. 28,2%)⁴⁰. Entre los embara-

zos, los embarazos múltiples fueron del 18,1% en el grupo tratado con citrato de clomifeno y de 0% en el grupo de MIO⁴⁰. En pacientes que no respondieron en primera instancia al tratamiento con MIO, se les administró posteriormente una combinación de MIO y citrato de clomifeno, y se obtuvieron buenos resultados en cuanto al porcentaje de ovulación y se lograron embarazos en un 42,6%⁴¹. En el mismo sentido, la suplementación nutricional con inositoles durante la inducción de la ovulación con gonadotrofinas en dosis bajas disminuyó considerablemente la respuesta multifolicular y por lo tanto hubo menor riesgo de embarazos múltiples y/o síndrome de hiperestimulación ovárica⁴². La tasa de cancelación de tratamientos de fertilidad por riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica es muy baja y los inositoles aumentaron el éxito de embarazo en pacientes con SOP resistentes a la insulina⁴².

3- Tratamiento de MIO+DCI

También se investigaron los resultados de tratamientos combinando MIO+DCI. Un estudio en mujeres obesas con SOP comparó MIO con MIO + DCI (usando una dosis combinada de 40:1 que simula los niveles séricos fisiológicos), respondiendo mejor a la terapia combinada³³. La terapia combinada MIO+DCI demostró conservar los efectos beneficiosos del tratamiento de MIO solo en relación con la calidad de los ovocitos y los embriones^{13,43}. Utilizando modelos murinos de SOP, se observaron respuestas diferentes en función de cambios en las proporciones de MIO + DCI³². Ratones tratados con una relación MIO-DCI igual a 40:1 tuvieron ovarios normales, grosor normal de las células de la teca y de la granulosa, y folículos en distintas etapas de maduración, incluidos los folículos de Graaf. Utilizando otras combinaciones, 80:1 presentó buenos resultados, aunque solo se alcanzó una normalización parcial del útero y los ovarios. Cantidades más altas de DCI o menores de MIO (proporción de 5:1) no recuperaron la funcionalidad ovárica, y mostró folículos primarios y secundarios dispersos, y tejido ovárico atípico y desorganizado³². Cuanto más altas son las dosis administradas de DCI, más graves son las alteraciones morfo-funcionales ováricas y uterinas. Este hallazgo confirma lo antes mencionado: altas dosis de DCI inducen un deterioro general mayor de los ovarios, el útero y de la fertilidad en mujeres con SOP, empeorando su cuadro clínico.

Las conclusiones de la Conferencia del Consenso Internacional sobre mioinositol y D-chiroinositol en Obstetricia y Ginecología⁴⁴ enfatizaron sobre el efecto negativo en el ovario de aumentar las dosis de DCI, y sugirieron que la administración de MIO y DCI utilizando la “proporción fisiológica” propuesta de 40:1 sería el tratamiento ideal. Como mencionamos previamente, la proporción plasmática de MIO/DCI en sujetos normales es de 40:1. Este último dato contrasta con lo publicado por Baillargeon y col.⁴⁵, que en individuos sanos la proporción plasmática de MIO fue 110 veces mayor que DCI, mientras que en pacientes con SOP fue de 200 veces. Más estudios son necesarios para dilucidar esta discrepancia y conocer con certeza la verdadera proporción MIO/DCI en plasma de individuos sanos y de pacientes con SOP. Una vez conocidos estos valores, estudios clínicos con diferentes combinaciones permitirán investigar terapias superadoras. Por ejemplo, evaluar qué efectos tendría combinar dosis bajas de DCI (para preservar la calidad de los ovocitos) con dosis de MIO de 2 a 4 g, que han probado ser eficaces cuando se administran separadamente.

Los inositoles y su efecto sobre patologías uterinas asociadas con SOP

El endometrio es un tejido sensible a los esteroides y a la insulina, y tiene funciones cruciales en el reconocimiento, adherencia e implantación del embrión¹⁹. En pacientes con SOP, el metabolismo y la función endometrial están alterados y este estado se agrava por la hiperinsulinemia y la obesidad. Estas modificaciones aumentan el riesgo de fallas reproductivas como la infertilidad, complicaciones del embarazo y aborto espontáneo. Las respuestas de las células uterinas a los estímulos que promueven la proliferación y la diferenciación celular están alteradas en pacientes con SOP e incrementan el riesgo de desarrollar hiperplasia endometrial y adenocarcinoma⁴.

En un modelo *in vitro* de células endometriales humanas cultivadas en condiciones similares al entorno endocrino del SOP se observó una disminución en la activación de la vía de señalización de insulina y niveles bajos del transportador de glucosa GLUT4, lo que indica menor captación de glucosa por estas células¹⁹. Uno de los principales sensibilizadores de insulina, la metformina, una vez dentro de la célula endometrial puede estimular varias vías, incluida la activación de

AMPK asociada con la transcripción y traducción de GLUT4¹⁹. A pesar de los buenos resultados obtenidos con la metformina a nivel uterino, los efectos secundarios en las pacientes, mencionados anteriormente, hacen necesario contar con terapias alternativas. En este contexto, el MIO mostró resultados positivos en los parámetros endocrinos, como mejoras en los niveles de testosterona, androstenediona, globulina fijadora de hormonas sexuales y FSH, y la respuesta de las células endometriales fue comparable a la acción de la metformina¹⁸. Cabrera-Cruz y col. (2020)¹⁹ estudiaron el efecto del MIO sobre la acción de la insulina en las células endometriales, evaluando la expresión del transportador 1 de sodio/mioinositol (SMIT-1) y los niveles de proteínas relacionados con la vía de la insulina. Ellos demostraron que el SMIT-1 se expresa en el tejido endometrial y su expresión está disminuida en mujeres con SOP u obesas. El MIO actuando a través del SMIT-1 podría provocar cambios metabólicos en las células endometriales, estimulando la activación de AMPK, y aumentando los niveles de proteína de GLUT4 y la absorción de glucosa por estas células¹⁹. Estos resultados son similares a los observados en estudios clínicos que compararon los efectos del MIO y metformina en mujeres con SOP; sin embargo, una consideración importante es la mejor tolerancia de las mujeres al MIO¹⁸.

La hiperplasia endometrial es una lesión pre-neoplásica del endometrio que puede ser inducida por altos y/o constantes niveles de estrógenos⁴⁶. Se observa una alta proliferación de células uterinas que pueden conducir al carcinoma endometrial en determinadas condiciones, constituyendo el SOP un factor de riesgo para el desarrollo de estas patologías⁴. Nuestros resultados obtenidos usando un modelo animal de inducción del síndrome demostraron que el SOP modifica la histología normal del útero^{47, 48}. Observamos un aumento del espesor de la pared uterina y de la altura del epitelio luminal, una mayor densidad de glándulas y un aumento en la organización de las fibras de colágeno, sumado a un aumento en el contenido de agua^{47, 48}. En estos animales se observó una disminución de la proliferación celular en el estroma subepitelial uterino y un incremento de la apoptosis en el epitelio y miometrio. También demostramos un aumento en la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina-1 y una disminución del gen supresor tumoral fosfatidilinositol-3, 4, 5-trifosfato 3-fosfatasa (PTEN). Estos cambios se

produjeron en asociación con una mayor expresión del receptor de andrógenos. Estos resultados aportan evidencias de cambios histomorfológicos uterinos en el SOP que podrían contribuir al desarrollo de lesiones uterinas y ser blancos de acción terapéuticos^{47,48}. Es interesante resaltar que el hiperandrogenismo asociado al SOP predispone aún más al desarrollo de estas alteraciones en el útero. El exceso de andrógenos permitiría que sean aromatizados en tejidos periféricos, generando un aumento de los niveles séricos y/o tisulares de estrógenos. Apoyando esta hipótesis, en el modelo animal de SOP, demostramos modificaciones en la expresión de enzimas esteroidogénicas que modificarían el metabolismo de esteroides en el útero⁴⁹. Específicamente, observamos un aumento de la expresión de la enzima aromatasa, 5 alfa reductasa y 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa⁴⁹. Los inhibidores de la aromatasa demostraron tener un papel importante en la disminución de la señalización local de los estrógenos y del espesor endometrial de las pacientes con hiperplasia endometrial⁵⁰. Se ha demostrado que el DCI regula negativamente la expresión de la enzima aromatasa; por lo tanto, la administración de DCI podría ser una terapia complementaria adecuada en casos de hiperplasia endometrial y ser un tratamiento sustitutivo para las pacientes que responden mal a los inhibidores de la aromatasa⁸. Además, el DCI podría ser un tratamiento adyuvante en terapias farmacológicas contra carcinomas endometriales, miomas y otros tumores malignos sensibles a los estrógenos y/o andrógenos.

Los miomas uterinos son neoplasias benignas que afectan hasta al 70% de las mujeres en edad fértil⁸. Si bien no es una neoplasia que se encuentre frecuentemente en mujeres con SOP, nuestro grupo describió alteraciones morfológicas en el miometrio usando un modelo animal de SOP⁴⁷. Se observó un aumento en el espesor de miometrio, la organización de las fibras de colágeno, la expresión de la enzima aromatasa y la expresión de acuaporina 8⁴⁷. Estos cambios demuestran que el miometrio también es sensible a los cambios hormonales asociados al SOP. También se demostró en mujeres que la expresión de aromatasa está aumentada en las células de mioma, al igual que lo que detectamos en el miometrio de los animales con SOP⁴⁹. En consecuencia, la reducción de los niveles de estrógeno y/o de andrógenos puede ser una estrategia importante para atenuar las alteraciones observadas.

CONCLUSIONES

El SOP es una patología frecuente en mujeres en edad reproductiva; quienes lo padecen experimentan desequilibrios hormonales y problemas metabólicos que afectan su salud y su aspecto general. Lamentablemente, en la actualidad el SOP como enfermedad integral pasa inadvertido y las indicaciones médicas son en función de los síntomas clínicos específicos que son tratados. Así, muchas veces el SOP es diagnosticado porque las mujeres consultan por sobrepeso/obesidad, diabetes, amenorrea o infertilidad. Estas consultas que se realizan con nutricionistas, endocrinólogos, clínicos y/o ginecólogos llevan al diagnóstico del SOP. Sin embargo, según el especialista y el motivo de la consulta es el tratamiento de alguno de los síntomas específicos el que se prescribe.

Los tratamientos administrados son muy variados, pero, a pesar de ello, los estudios concuerdan en que la primera línea para los problemas asociados al SOP es llevar un estilo de vida saludable, con una dieta adecuada y actividad física regular. La falta de respuesta a este cambio en el estilo de vida implica recurrir a los tratamientos de segunda línea que, como se describió en esta revisión, están orientados a resolver complicaciones particulares (Tabla). Los inositoles, MIO y DCI, a diferencia de las drogas más comúnmente usadas en pacientes con SOP (metformina, CC, letrozol), pueden usarse para atenuar un espectro más amplio de problemas. En esta revisión se describió que los inositoles resultaron ser efectivos en el tratamiento de la resistencia a la insulina y las complicaciones metabólicas observadas en las pacientes con SOP (como la dislipemia y síndrome metabólico). En muchas situaciones una mejora en la sensibilización a la insulina resultó en un efecto positivo sobre aspectos reproductivos (restauración la ovulación y mejora en la fertilidad) y parámetros hormonales (disminución del exceso de andrógenos). Además, la administración de inositoles puede restablecer los niveles fisiológicos del MIO o del DCI muchas veces alterados en el SOP. Sin embargo, a pesar de los estudios realizados y los resultados satisfactorios obtenidos con el tratamiento con inositoles, no existe consenso sólido sobre la dosis efectiva y el tiempo de administración exógena, ni qué relación MIO-DCI sería la ideal. Además, no hay suficientes trabajos enfocados en investigar los efectos de la administración de MIO y DCI (separados o juntos) en combinación con otros

tratamientos (estilo de vida saludable o farmacológicos), lo que podría ser muy beneficioso para reducir las dosis de los compuestos administrados. En el mismo sentido, se requieren más estudios que investiguen el efecto de los inositoles sobre las patologías asociadas al SOP. El uso de modelos animales resultaría una herramienta de gran utilidad para investigar los mecanismos moleculares relacionados con estas patologías y/o para evaluar diferentes tratamientos farmacológicos que no son factibles de realizar en los estudios clínicos con humanos.

Es importante tener en cuenta que el SOP es una enfermedad multisistémica y con sintomatología variable que debería abordarse por un equipo de personal de salud interdisciplinario de manera integral. Esto último, y teniendo en cuenta que la respuesta de cada tejido o sistema puede ser diferente en cada paciente, para mejorar la salud de cada mujer con SOP sería recomendable establecer terapias personalizadas en cada caso.

Tratamiento	Efectos sobre el metabolismo	Efectos sobre los parámetros reproductivos	Efectos sobre las patologías uterinas
MIO	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la captación celular de glucosa¹⁹ - Disminuye el índice HOMA, los niveles séricos de insulina, glucemia, leptina, triglicéridos, colesterol total y aumenta los niveles de HDL^{11, 23} - Dosis recomendada: 2-4 g/día¹³ 	<ul style="list-style-type: none"> - Mejora la captación de glucosa en el ovario - Restaura la ovulación. Seguro en tratamientos largos³⁹ - Regulariza el ciclo menstrual^{20, 31} - Resultados poco consistentes en relación con su efecto sobre la concentración de hormona antimulleriana^{35, 36}, calidad de ovocitos, número de ovocitos recuperados^{34, 38}, ovocitos en metafase y embriones de grado superior^{25, 35, 37-38} 	Aumenta la absorción de glucosa por las células endometriales ¹⁹
DCI	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la producción de ATP a través del ciclo de Krebs¹⁵ - Disminuye la glucemia y sensibiliza la acción de la insulina²¹ - La dosis recomendada no debe superar los 300 mg/día¹¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Restaura la ovulación en tratamientos de corto plazo³¹ - Inhibe la enzima aromatasa⁸ - Resultados poco consistentes en relación con su efecto sobre la concentración de hormona antimulleriana^{35, 36}, calidad de ovocitos, número de ovocitos recuperados^{34, 38}, ovocitos en metafase y embriones de grado superior^{25, 35, 37-38} 	Posible terapia complementaria para la hiperplasia endometrial, miomas y otros tumores malignos sensibles a estrógenos debido a su efecto sobre la enzima aromatasa ⁸
MIO + DCI	<ul style="list-style-type: none"> - Muestra los mismos efectos que administrados por separado, pero disminuye aún más el índice HOMA¹¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Mejora la calidad de los ovocitos y los embriones en una relación MIO/DCI de 40:1⁴³ 	-
Inositoles + otros	<ul style="list-style-type: none"> - MIO + metformina: mejora el perfil metabólico, aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye el índice HOMA y los niveles de andrógenos³⁹ - Disminuye la dosis de metformina utilizada¹³ 	<ul style="list-style-type: none"> - MIO + ácido fólico: restaura la ovulación³⁹ - MIO + metformina: tratamiento efectivo para restaurar la regularidad del ciclo menstrual¹³ - MIO + citrato de clomifeno: mejora la tasa de embarazos⁴¹ - MIO + gonadotropinas: disminuye el riesgo de embarazos múltiples y/o síndrome de hiperestimulación ovárica⁴² 	-
MIO + dieta hipocalórica	<ul style="list-style-type: none"> - Disminuye el nivel sérico de glucosa, insulina, colesterol total y triglicéridos y aumenta los niveles de HDL. - Disminuye el índice HOMA²⁷. 	-	-

Tabla: Principales efectos de los inositoles administrados solos o en combinación con otros tratamientos en el manejo de las complicaciones metabólicas y reproductivas y patologías uterinas asociadas al SOP. Los números indican la cita bibliográfica correspondiente. MIO: mioinositol; DCI: D-chiro-inositol; HOMA: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

REFERENCIAS

- Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214: 247.e1–247.e11.
- National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, December 3-5. 2012. En: <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReportpdf>.
- Almalki WH. A review on inositol's potential in cyclic disturbances of adipose-endocrinology-associated polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Biochem.* 2021;476:2943-9.
- Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106: e1071–e1083.
- Subramanian A, Anand A, Adderley NJ, Okoth K, Toulis KA, Gokhale K, et al. Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2021;184:637-45.
- Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzarri M, et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021;22:10575.
- Facchinetti F, Dante G, Neri I. The Ratio of MI to DCI and Its Impact in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: Experimental and Literature Evidences. En: *Frontiers in Gynecological Endocrinology; ISGE Series*, Eds. Springer: Cham, Switzerland; 2016:103-9.
- Gambolioli R, Forte G, Aragona C, Bevilacqua A, Bizzarri M, Unfer V. The use of D-chiro-Inositol in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25:438-46.
- Heimark D, McAllister J, Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J.* 2014;61:111-17.
- Croze ML, Géloën A, Soulage CO. Abnormalities in myoinositol metabolism associated with type 2 diabetes in mice fed a high-fat diet: benefits of a dietary myo-inositol supplementation. *Br J Nutr.* 2015;113:1862-75.
- Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007;11:347-54.
- Han W, Gills JJ, Memmott RM, Lam S, Dennis PA. The chemopreventive agent myoinositol inhibits Akt and extracellular signal-regulated kinase in bronchial lesions from heavy smokers. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2:370-6.
- Paul C, Laganà AS, Maniglio P, Triolo O, Brady DM. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32:431-8.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110:364-79.
- Minozzi M, Nordio M, Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:537-40.
- Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132:321-36.
- Bhude P, Pundir J, Gudi A, Shah A, Homburg R, Acharya G. The effect of myo-inositol/di-chiro-inositol on markers of ovarian reserve in women with PCOS undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98:1235-44.
- Facchinetti F, Orrù B, Grandi G, Unfer V. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35:198-206.
- Cabrera-Cruz H, Oróstica L, Plaza-Parrochia F, Torres-Pinto I, Romero C, Vega M. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318: E237–E248.
- Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2003;7:151-9.
- Genazzani AD, Santagni S, Rattighieri E, Chierchia E, Despini G, Marini G, et al. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30:438-43..
- Chukwuma CI, Ibrahim MA, Islam MS. Myo-inositol inhibits intestinal glucose absorption and promotes muscle glucose uptake: a dual approach study. *J J Physiol Biochem.* 2016;72:791-801.
- Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:509-15.
- Pizzo A, Laganà AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30:205-8.
- Isabella R, Raffone E. CONCERN: Does ovary need D-chiro-inositol? *J Ovarian Res.* 2012;5:14.
- Cappelli V, Di Sabatino A, Musacchio MC, De Leo V. [Evaluation of a new association between insulin-sensitizers and α -lipoic acid in obese women affected by PCOS]. *Minerva Ginecol.* 2013;65:425-33.
- Santamaria A, Giordano D, Corrado F, Pintaudi B, Interdonato ML, Vieste GD, et al. One-year effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Climacteric.* 2012;15:490-5.
- Lopes IM, Baracat MC, Simoes Mde J, Simoes RS, Baracat EC, Soares JM, Jr. Endometrium in women with polycystic ovary syndrome during the window of implantation. *Rev Assoc Med Bras. (1992).* 2011;57:702-9.
- Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37:869-74.
- Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:Cd003053.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999;340:1314-20.

32. Bevilacqua A, Dragotto J, Giuliani A, Bizzarri M. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *J Cell Physiol.* 2019;234:9387-98.
33. Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules.* 2020;25:5566.
34. Alviggi C, Cariati F, Conforti A, De Rosa P, Vallone R, Strina I, et al. The effect of FT500 Plus(®) on ovarian stimulation in PCOS women. *Reprod Toxicol.* 2016;59:40-4.
35. Ciotta L, Stracquadiano M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15:509-14.
36. Lesoine B, Regidor PA. Prospective Randomized Study on the Influence of Myoinositol in PCOS Women Undergoing IVF in the Improvement of Oocyte Quality, Fertilization Rate, and Embryo Quality. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:4378507.
37. Piomboni P, Focarelli R, Capaldo A, Stendardi A, Cappelli V, Cianci A, et al. Protein modification as oxidative stress marker in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome: the effect of inositol and metformin. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31:1269-76.
38. Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P, Raffone E, Roseff S. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15:452-7.
39. Regidor PA, Schindler AE, Lesoine B, Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;34.
40. Gateva A, Unfer V, Kamenov Z. The use of inositol(s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34:545-50.
41. Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A, Carlomagno G, Genazzani AD. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31:131-5.
42. Morgante G, Orvieto R, Di Sabatino A, Musacchio MC, De Leo V. The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. *Fertil Steril.* 2011;95:2642-4.
43. Colazingari S, Treglia M, Najjar R, Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288:1405-11.
44. Bevilacqua A, Carlomagno G, Gerli S, Montanino Oliva M, Devroey P, Lanzone A, et al. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology--assisted reproduction technology. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31:441-6.
45. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE, Jr., Apri-donidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2006;29:300-5.
46. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:235-44.
47. Bracho GS, Altamirano GA, Kass L, Luque EH, Bosquiazzo VL. Hyperandrogenism Induces Histo-Architectural Changes in the Rat Uterus. *Reprod Sci.* 2019;26:657-68.
48. Bracho GS, Acosta MV, Altamirano GA, Tschopp MV, Luque EH, Kass L. Androgen receptor and uterine histoarchitecture in a PCOS rat model. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;518:110973.
49. Acosta MV, Bracho GS, Altamirano GA, Luque EH, Kass L, Bosquiazzo VL. Steroidogenic enzymes in the uterus of rats with polycystic ovary syndrome. *Medicina.* 2019;79:110. En: https://medicinabuenaosaires.com/revistas/vol79-19/s4/vol79_s4.pdf
50. Koloszar S, Pal Z, Kereszturi A, Vajda G, Pal A, Daru J. Effects of aromatase inhibitor on menopausal hyperplasia in a case of obesity. *Climacteric.* 2012;15:93-4.

El análisis del microRNoma genera una firma basada en sangre para la endometriosis

MicroRNome analysis generates a bloodbased signature for endometriosis

Sofiane Bendifallah, Yohann Dabi, Stéphane Suisse, Ludmila Jornea, Delphine Bouteiller, Cyril Touboul, Anne Puchar, Emile Daraï

Scientific Reports 2022; 12(1):4051. doi: 10.1038/s41598-022-07771-7.

Resumen

La endometriosis, caracterizada por tejido símil endometrial fuera del útero, se cree que afecta al 2-10% de las mujeres en edad reproductiva, lo cual representa aproximadamente a 190 millones de mujeres en todo el mundo. Numerosos estudios han evaluado el valor diagnóstico de biomarcadores en sangre, pero con resultados desalentadores. Es así que el *gold standard* para diagnosticar la endometriosis continúa siendo la laparoscopia. Realizamos un ensayo prospectivo, el estudio ENDO-miRNA, usando inteligencia artificial y aprendizaje automático, para analizar el microRNoma humano actual para diferenciar entre las pacientes con y sin endometriosis, y para desarrollar una firma diagnóstica de microRNA basada en sangre para la endometriosis. Aquí presentamos la primera firma diagnóstica basada en sangre obtenida de la combinación de dos tecnologías robustas y disruptivas que fusionan la calidad intrínseca de los microRNA para condensar el fenotipo de la endometriosis (y su heterogeneidad) con el poder modelador de la inteligencia artificial. La firma más precisa provee una sensibilidad, especificidad y área bajo la curva del 96,8, 100 y 94,8% respectivamente, y es lo suficientemente robusta y reproducible para reemplazar al *gold standard* de la cirugía diagnóstica. Tal enfoque diagnóstico para este desorden debilitante podría impactar en las recomendaciones de las sociedades científicas nacionales e internacionales.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2022; Vol. XXIX N° 2 Julio - diciembre de 2022: 45-48

Abstract

Endometriosis, characterized by endometrial-like tissue outside the uterus, is thought to affect 2-10% of women of reproductive age, representing about 190 million women worldwide. Numerous studies have evaluated the diagnostic value of blood biomarkers, but with disappointing results. Thus, the gold standard for diagnosing endometriosis continues to be laparoscopy. We conducted a prospective trial, the ENDO-miRNA study, using artificial intelligence and machine learning, to analyze the current human microRNome to differentiate between patients with and without endometriosis, and to develop a blood-based microRNA diagnostic signature for endometriosis. Here we present the first blood-based diagnostic signature obtained from the combination of two robust and disruptive technologies that merge the intrinsic quality of microRNAs to condense the endometriosis phenotype (and its heterogeneity) with the modeling power of artificial intelligence. The most accurate signature provides a sensitivity, specificity and area under the curve of 96.8%, 100% and 94.8% respectively, and is robust and reproducible enough to replace the gold standard of diagnostic surgery. Such a diagnostic approach for this debilitating disorder could impact the recommendations of national and international scientific societies.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2022; Vol. XXIX N° 2 Julio - diciembre de 2022: 45-48

ANÁLISIS CRÍTICO POR EXPERTOS

Edgardo Daniel Rolla

Médico ginecólogo, especialista honorífico en Medicina Reproductiva, Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMER). Cirujano laparoscopista recertificado en Alta Complejidad, Sociedad Argentina de Cirugía Ginecológica (SACIG). *Ambassador* de la *World Endometriosis Society*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. E-mail: docrolla@gmail.com

En este *abstract* se deja en claro que se trata de un estudio que recurre a la inteligencia artificial y al aprendizaje de las máquinas a fin de elaborar

resultados que puedan diferenciar a las pacientes con y sin endometriosis, según el fenotipo de la endometriosis “y sus heterogeneidades”.

Utilizando estas herramientas, los autores definen que la firma más exacta provee una sensibilidad, especificidad y área bajo la curva del 96,8, 100 y 98,4% respectivamente.

Más aún, sugieren que estas determinaciones pueden reemplazar a la laparoscopia como el *gold standard* para el diagnóstico de la enfer-

medad, algo absolutamente discutible desde mi punto de vista, ya que la laparoscopia, en manos expertas, permite el tratamiento básico inicial ideal de la enfermedad, reducción de la masa de enfermedad y liberación de adherencias (lo que brinda inmediato alivio del dolor, el principal síntoma de la enfermedad, y facilita el tratamiento hormonal posterior).

Desde un concepto principista y ético, lo que se logra con cualquier método diagnóstico no quirúrgico no pasa de ser una sospecha de enfermedad, nunca un diagnóstico de certeza que solo la biopsia quirúrgica y el estudio histopatológico permiten.

Más allá de estas consideraciones, el desarrollo de herramientas clínicas que permitan de antemano seleccionar a las pacientes con altas probabilidades de ser portadoras de la enfermedad es un elemento diagnóstico valioso y muy apreciable.

Ya en el cuerpo del artículo, la referencia a la demora en el diagnóstico de la enfermedad es subjetiva, ya que este hecho ocurre debido a la falta de concientización de la población y del cuerpo médico sobre la importancia de valorar los síntomas descritos en el mismo párrafo, que permiten la alta sospecha de la presencia de la enfermedad, más allá de no tener aún una herramienta diagnóstica de laboratorio clínico o genético.

En el resto de la introducción (a la que le falta el título de tal), enumeran intentos previos de utilizar variables genómicas para identificar a las portadoras de endometriosis y los pobres resultados obtenidos por los defectos metodológicos de los estudios (principalmente por la reducida *n* de la población estudiada por otros autores).

Al final enuncian que el uso de la inteligencia artificial y el aprendizaje de las máquinas en un estudio prospectivo (el presente) tiene por objeto identificar una firma génica que permita identificar a las portadoras de la enfermedad.

Como comentario personal -desde el pensamiento científico, y sin desmerecer los avances de la informática, la aparatología y la técnica estadística- opino que si se debe recurrir a tales herramientas para generar un marcador de endometriosis (o cualquier enfermedad), el sustento es débil. Para probar que el cielo es celeste y el césped es verde, no necesito técnicas sofisticadas, solo observación, y para demostrar que una docena de lápices ocupa menos lugar que una centena, solo debo medir el volumen del envase

donde los guardo, esto es, determinaciones sencillas, que tienen mucho más valor como evidencia que complejos sistemas como los propuestos por los autores.

En la sección "Material y métodos", las referencias a la ética y la corrección de las intervenciones son correctas, si bien redundantes, porque no se trata de técnicas invasivas o de riesgo para la paciente, más allá del obligado resguardo de su identidad.

La población estudiada puede ser suficiente en un estudio piloto, inicial, que requiere necesariamente una progresión de este a fin de validar los hallazgos en grupos mayores. El principal defecto del estudio (hasta desde un punto de vista ético) es que no define adecuadamente a la población 100% portadora de la enfermedad: aquella que fue sometida a laparoscopia y confirmación histológica de las biopsias obtenidas. En un mismo grupo incluye a pacientes con solo sospecha clínica de diagnóstico mediante el uso de la resonancia nuclear magnética (que obviamente dista mucho de tener un 100% de acierto diagnóstico, aun en manos expertas).

De hecho, de las 200 pacientes estudiadas, a 153 se les diagnosticó la enfermedad (sin que se especifique cuántas de ellas tuvieron biopsias positivas) y a 47 se las tomó como controles por no tenerla. Esto demuestra claramente la pobre selección realizada, que tuvo un 23,5% de error de diagnóstico preoperatorio (suponiendo, ya que no se especifica) que la confirmación de la ausencia de enfermedad debió seguramente realizarse en la laparoscopia. Para clasificar a las pacientes los autores utilizaron una única (y muy cuestionada y limitada) clasificación: la antigua clasificación laparoscópica de la ASRM, que es útil para establecer grados de enfermedad cuando lo que se busca es un embarazo, pero no confronta, como lo hace la de Enzian o la más reciente de la AAGL, la profundidad de la invasión de la endometriosis. La pregunta es: ¿cómo hicieron para incorporar a una clasificación posquirúrgica a las pacientes que solo tenían diagnóstico clínico de la enfermedad?

No me voy a expedir acerca de los procedimientos de obtención y procesamiento de las muestras porque excede mis conocimientos como clínico y cirujano ginecológico; entiendo que son procedimientos rutinarios, que un experto genetista podría evaluar mejor que yo.

Las consideraciones expuestas sobre la bioin-

formática empleada tampoco es tema de mi conocimiento y/o interés, pero la descripción y las citas bibliográficas avalan en primera instancia su corrección metodológica.

El análisis estadístico, más allá de las herramientas empleadas, parece correcto. Difiero acerca de la validez, en una población tan pequeña, de una $p < 0,05$ como diferencia con real significado estadístico. Por ello insisto en que el presente estudio debe considerarse como una presentación preliminar, un piloto, de una investigación seguramente en marcha, mucho más numerosa en cantidad de pacientes con la enfermedad y grupo control.

Patricia Saragüeta

Investigadora independiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). IBYME-CONICET. Vuelta de Obligado 2490, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. E-mail: patriciasaragueta2@gmail.com

La endometriosis se caracteriza por presentar tejido endometrial fuera del útero y afecta a cientos de millones de personas en el mundo. Existen numerosos estudios tendientes a su diagnóstico mediante la detección de biomarcadores en sangre, pero la mayoría presentaron resultados fallidos. Por el momento el método más usado para su detección sigue siendo la laparoscopia.

Bendifallah *et al.*¹ desarrollaron una metodología a la que denominaron ENDO-miRNA, que usa inteligencia artificial y aprendizaje maquinal para el análisis de los miRNA obtenidos de personas con y sin endometriosis comprobada. Este panel de 86 miRNA presentó altos valores de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC): 96,8, 100 y 98% respectivamente. Según los autores del trabajo, estas características estadísticas convertirían al panel de miRNA en una herramienta lo suficientemente robusta como para reemplazar a la cirugía de diagnóstico.

En este trabajo se utilizaron 200 muestras de plasma de personas con dolor pélvico, de las cuales 153 se diagnosticaron con endometriosis por laparoscopia y 47 fueron negativas, y por lo tanto son las muestras control del estudio. Se realizó la extracción de RNA pequeños (22-23 nucleótidos) y su posterior secuenciación. Los datos obtenidos se procesaron y determinaron los miRNA diferencialmente expresados entre los dos grupos de pacientes (con y sin endometriosis). El análisis estadístico utilizado para la determinación

de la firma diferencialmente expresada se obtuvo mediante el uso de aprendizaje maquinal con la combinación de varios modelos complementarios. La firma obtenida se validó mediante 10 sets de datos obtenidos al azar compuestos por igual proporción de pacientes con y sin endometriosis. Con esta metodología se obtuvo una firma de 86 miRNA, dentro de los cuales 10 se propusieron como los mejores candidatos para ser testeados; dentro de este grupo solo uno, el miRNA 124-3p, fue descrito previamente en endometriosis².

La firma descrita excede los criterios de sensibilidad y especificidad requeridos para un buen biomarcador de valor clínico³. Sin embargo, hay puntos para tener en cuenta antes de adoptarlos en la clínica. Los más importantes que queremos mencionar son: 1) algunas personas de la cohorte tuvieron tratamiento hormonal previo a la extracción de sangre y dicho tratamiento podría afectar los niveles de alguno/s de los miRNA; 2) de los 10 miRNA propuestos, solo uno fue previamente asociado a la endometriosis, con lo cual la mayoría deberían validarse experimentalmente; 3) la cohorte comprendió personas entre 18-43 años de edad; 4) algunas personas con endometriosis avanzada y/o endometrioma fueron incluidas en el grupo de personas con endometriosis sin haber sido diagnosticadas por laparoscopia, lo cual podría representar un sesgo potencial.

Finalmente, quisiera mencionar que el desarrollo de una metodología que permita testear múltiples biomoléculas a la vez es más potente que el uso de marcadores únicos, pero sus características estadísticas deben ser controladas con evidencia biológica para minimizar artefactos propios del tratamiento de datos masivos.

REFERENCIAS

1. Bendifallah S, Dabi Y, Suisse S, Jornea L, Bouteiller D, Toubloul C, et al. MicroRNome analysis generates a blood-based signature for endometriosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):4051.
2. Liu S, Qiu J, Tang X, Cui H, Zhang Q, Yang Liu Q. LncRNA-H19 regulates cell proliferation and invasion of ectopic endometrium by targeting ITGB3 via modulating miR-124-3p. *Exp. Cell Res.* 2019;381(2), 215-222.
3. Agrawal S, Tapmeier T, Rahmioglu N, Kirtley S, Zondervan K, Becker C. The miRNA mirage: How close are we to finding a non-invasive diagnostic biomarker in endometriosis? A systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(2), E599.

Disgenesia gonadal XY pura, discordancia entre sexo genético y sexo biológico. Reporte de caso y revisión de literatura

Pure XY gonadal dysgenesis, discordance between genetic and biological sex. Case report and literature review

Gabriela Aldao y Patricia Agüero

Clínica de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

E-mail: gabialdao@gmail.com

Recibido: 30/12/21.

Aceptado: 10/01/22

Conflicto de interés: las autoras declaran no tener conflicto de interés.

Resumen

El síndrome de Swyer en una afección poco frecuente en la que hay un desorden de los cromosomas sexuales y se produce una gonadogénesis defectuosa con ausencia total de tejido gonadal funcionante, lo que resulta en una disgenesia gonadal pura y una discordancia entre el sexo genético y el biológico.

Las gónadas se presentan como cintillas rudimentarias y el riesgo de desarrollar tumores gonadales es significativo.

La etiología no está del todo clara: una de las posibles causas es la ausencia o mutaciones del gen SRY ubicado en el cromosoma Y. Este gen se considera el más importante, aunque se sabe que hay otros genes implicados en la cascada de la diferenciación sexual y se cree que la afectación de estos también podría ser otra posible causa.

El presente artículo reporta el caso de una paciente de 17 años que fue estudiada por amenorrea primaria, con fenotipo femenino, y presentaba hallazgos de laboratorio compatibles con hipogonadismo hipergonadotrópico, en la que el cariotipo resultó 46XY, por lo que se realizó diagnóstico de Síndrome de Swyer.

Se incluye una breve revisión bibliográfica al respecto.

Palabras clave: disgenesia gonadal, amenorrea primaria, anomalía de los cromosomas sexuales, gen SRY, Síndrome de Swyer.

Abstract

Swyer's syndrome is a rare condition in which a disorder of the sex chromosomes produces a defective gonadogenesis with total absence of functional gonadal tissue, resulting in pure gonadal dysgenesis and a discordance between genetic and biological sex. The gonads appear as rudimentary bands and the risk of developing gonadal tumors is significant.

The etiology is not entirely clear: one of the possible causes is the absence or mutations of the SRY gene located on the Y chromosome. This gene is considered to be the most important, although it is known that there are other genes involved in the cascade of sexual differentiation and it is believed that their involvement could also be another possible cause of this syndrome.

This article reports the case of a 17-year-old patient, who was studied for primary amenorrhea, with a female phenotype, who presented laboratory findings compatible with hypogonadotropic hypogonadism, in which the karyotype was 46XY, for which she was diagnosed with Swyer Syndrome. A brief bibliographic review is included with regard to this case.

Key-words: gonadal dysgenesis, primary amenorrhea, sex chromosome abnormality, SRY gene, Swyer Syndrome.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2022; Vol. XXIX N° 2 Julio - diciembre de 2022: xx-xx

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2022; Vol. XXIX N° 2 Julio - diciembre de 2022: xx-xx

INTRODUCCIÓN

La disgenesia gonadal es un término que se utiliza para englobar a un conjunto de trastornos del desarrollo sexual en el cual existe una formación incompleta o defectuosa de los ovarios o testículos por anomalías estructurales o numéricas de los cromosomas sexuales o por mutaciones en los genes implicados en el desarrollo sexual^{1, 2}. La disgenesia gonadal puede ser completa o parcial. La disgenesia gonadal XY completa (es de-

cir, el fracaso completo del desarrollo testicular, también llamado síndrome de Swyer) se presenta en individuos fenotípicamente femeninos con ausencia de caracteres sexuales secundarios debido a una mutación generalmente del gen SRY. Al nacimiento presentan un fenotipo femenino normal, pero en la pubertad no desarrollan (o lo hacen con retraso) caracteres sexuales secundarios, tienen amenorrea y presentan un riesgo incrementado de presentar tumor gonadal³.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 17 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares por destacar, que consulta por amenorrea primaria. Había presentado pubarquia a los 15 años y telarquía a los 16 años. Nunca recibió anticonceptivos orales, y niega uso de crema con estrógenos. No presenta hirsutismo, acné ni galactorrea. No tuvo elementos de hipercortisolismo, ni cefalea, ni alteraciones visuales. No presentó síntomas de disfunción tiroidea, ni trastornos alimentarios, ni estrés.

En el examen físico se destacan: peso: 51,800 kg; talla: 161,5 cm; índice de masa corporal (IMC): 20 kg/m²; fenotipo femenino sin dismorfias e infantilismo sexual; mamas Tanner II; vello púbico Tanner III; genitales externos femeninos; abdomen blando, depresible, indoloro, no se palpan tumoraciones.

Exámenes diagnósticos

De la dosificación hormonal se destacan: un estradiol muy disminuido, testosterona baja, con FSH y LH aumentadas (hipogonadismo hipergonadotrópico), con prolactina y TSH normales (Tabla). El cariotipo en linfocitos de sangre periférica era 46,XY. Hubo discordancia entre sexo cromosómico y sexo biológico. Sin presencia de gen SRY por FSH.

La ecografía ginecológica no evidencia útero ni ovarios.

Resonancia magnética de abdomen y pelvis informa ausencia de útero y ovarios, vagina hipoplásica. Resto normal.

Diagnóstico

Al completarse los criterios diagnósticos de disgenesia gonadal XY, se le comunica a la paciente. Se decide seguimiento con equipo multidisciplinario que incluye psicología médica y unidad de medicina prenatal genética.

Tratamiento

Se inicia tratamiento hormonal sustitutivo con 17-β estradiol 0,75 mg en gel (1,25 g de gel) para promover el desarrollo sexual.

DISCUSIÓN

Las disgenesias gonadales son trastornos congénitos, poco comunes, en los que el desarrollo de las gónadas es atípico y por consecuencia el fenotipo y el cariotipo son discordantes⁴.

En las disgenesias hay una gonadogénesis defectuosa, donde el desarrollo de las gónadas se detiene en etapas tempranas y no se puede diferenciar entre ovarios o testículos.

El síndrome de Swyer, también denominado “disgenesia gonadal pura 46 XY”, es una afección rara, caracterizada por la presencia de estrías gonadales indiferenciadas, con ausencia total de tejido gonadal funcional, en una paciente de fenotipo femenino que posee genitales femeninos hipoplásicos⁵.

Se desconoce la incidencia exacta, pero se estima en 1:80000 nacimientos⁶. Fue descrito por primera vez en 1955 por G. L. Swyer, quien reportó dos casos de pacientes con inversión sexual, que diferían de la presentación más habitual, lo que en ese entonces se conocía como “pseudohermafroditismo masculino”. En ambos casos consultaban por amenorrea primaria, ambas pacientes tenían fenotipo femenino, eran altas, con antropometría eunucoide, escaso desarrollo mamario, vello axilar y púbico presentes en cantidad y distribución normal⁷.

La mayoría de las mujeres con disgenesia gonadal 46 XY pura presenta características físicas normales hasta el inicio de la pubertad, cuando ocurre un retraso del desarrollo puberal⁸. Son habitualmente de talla alta debido al cierre tardío de los cartílagos de crecimiento⁸. Los genitales internos tienen poco o nulo desarrollo, con la presencia de las bandas fibrosas bilaterales que ocupan el espacio de las gónadas⁷.

Hormona	Valor hallado	Intervalo de referencia
FSH	51,2 mU/mL	3,5-12,5 mU/mL
LH	20,8 mU/mL	2,4-12,6 mU/mL
Estradiol	<5 pg/ mL	12,4-233 pg/mL
Testosterona total	<2,5 ng/dL	15-70 ng/dL
Prolactina	14,5 ng/mL	6-29,9 ng/mL
TSH	4,48 μUI/mL	0,27-4,20 μUI/mL

Tabla 1: Dosificaciones hormonales relevantes en el caso clínico reportado. Valores hallados con su intervalo de referencia.

Informes de casos en la literatura mencionaron la dificultad de identificar el útero durante la evaluación inicial, ya que puede ser hipotrófico por la falta de estimulación estrogénica. Por este motivo se justifica repetir la ecografía pélvica para evaluar el desarrollo de “útero oculto” después de iniciar la terapia hormonal⁹.

Hay hallazgos de laboratorio de hipogonadismo hipergonadotrópico, con el resto de las hormonas en valores normales para la mujer. La fisiopatología del síndrome de Swyer ocurre por déficit de síntesis y acción de las hormonas necesarias para la diferenciación genital masculina: el factor inhibidor de los conductos de Müller (AMH), la testosterona sintetizada por las células de Leydig y la dihidrotestosterona (DHT) sintetizada en los tejidos diana con enzima 5 α -reductasa¹⁰. La etiología de esta patología no está del todo clara: la causa más probable es la alteración molecular de la expresión de determinantes testiculares mayores (TDF). El SRY es el gen más prometedor para ser el TDF⁷.

El gen SRY se encuentra en el extremo distal del brazo corto del cromosoma Y. Es el responsable de iniciar una cascada genética que hace que la gónada indiferenciada se desarrolle como un testículo; la ausencia de SRY podría explicar por sí sola la causa de este trastorno. Si bien hasta el momento se le ha atribuido al gen SRY ser el más importante en la diferenciación sexual masculina, no es el único. Se ha encontrado un gen homólogo, el SOX9, ubicado en el cromosoma 9. Ambos genes están coexpresados en el varón; el SOX9 activa la transcripción de la sustancia inhibidora mulleriana, por lo que se cree que tiene un rol fundamental en la diferenciación sexual masculina. Aproximadamente el 15% de los casos de síndrome de Swyer presenta mutaciones en el SRY, pero no siempre ocurre esto^{7, 10, 11}.

En los demás casos tal vez existan alteraciones del gen promotor del SRY o trastornos intrínsecos del gen SRY que no se conocen aún. También es posible que existan otros genes tanto gonosómicos como autosómicos, que aún no se hayan tipificados y que influyan en la determinación sexual^{7, 10, 11}.

Otros genes que se cree que pueden estar relacionados en la etiología de esta disgenesia gonadal pura son: el NROB1 ubicado en el cromosoma X, DHH en el cromosoma 12, SF1 o NR5A1, WNT4, CBX2, GATA4 y WWOX. En cuanto a si estas son mutaciones heredadas o esporádicas,

se considera que algunos casos de síndrome de Swyer se producen por una mutación genética durante el desarrollo, aislada y sin causa clara, lo que se conoce como mutación *de novo*. Aunque algunas pacientes con síndrome de Swyer en las que se detectó una mutación en el gen SRY del cromosoma Y, tenían familiares de primer grado con mutación del gen SRY pero que no desarrollaron el síndrome¹².

El diagnóstico preciso del síndrome de Swyer por lo general se demora, por lo que el diagnóstico temprano es importante por varias razones: el riesgo de malignidad gonadal, la sustitución temprana de la terapia con estrógenos para inducción de la pubertad y para proteger la densidad mineral ósea⁶.

El riesgo de desarrollar tumores gonadales en el síndrome de Swyer es significativo: se informa una incidencia del 20 al 30%. El tumor más común es el gonadoblastoma, a menudo bilateral. La incidencia de neoplasia en pacientes con disgenesia gonadal seguramente es más amplia de lo informado, pero hay escasa literatura de casos publicados sobre disgerminoma en pacientes femeninas con gónada disgenética pura. No obstante, todos coinciden en recomendar la ooforectomía debido al alto riesgo de transformación maligna. Se ha visto una tasa positiva de CA125 superior al 50% en todos los casos de tumores gonadales, por lo tanto, este marcador tumoral es útil para el cribado de tumores malignos de células germinales. El tratamiento del paciente con disgerminoma es principalmente quirúrgico, incluida la resección de la lesión primaria y la estadificación quirúrgica adecuada. Se administra quimioterapia y/o radioterapia a pacientes con enfermedad metastásica¹³.

Por otro lado, en el 5% de los casos de disgerminoma se observa cariotipo XY, de modo que en adolescentes con disgerminoma que presenten amenorrea primaria o amenorrea secundaria debe solicitarse el cariotipo. La función menstrual puede estar asociada con la secreción de estrógenos de la lesión tumoral y se recomienda la investigación de las gónadas¹³.

El tratamiento del síndrome de Swyer incluye sustitución hormonal con estrógenos y progestágenos en la pubertad para lograr el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, además de prevenir la pérdida de masa ósea⁷.

El estradiol puede administrarse por vía transdérmica o vía oral. El objetivo a corto plazo es

lograr las características sexuales secundarias apropiadas para su edad y disminuir la preocupación de la paciente en cuanto a su apariencia en relación con sus pares. Una vez que se inicie la menstruación, se debe agregar progestágenos para prevenir la hiperplasia endometrial¹⁴. El estradiol se inicia en dosis graduales para imitar la pubertad y el desarrollo de los senos normales¹⁴.

El tratamiento y seguimiento debe incluir apoyo psicológico, brindado por profesionales con experiencia en disgenesias gonadales. Se le debe explicar su condición, la importancia del tratamiento y el pronóstico⁷.

La vida sexual debe ser normal, sin alteraciones en el deseo y la satisfacción⁷. En caso de deseo reproductivo, son candidatas potenciales a reproducción asistida por ovodonación, aunque se debe valorar la capacidad de gestación relacionada con el tamaño uterino ya que en algunos casos presentan un útero hipoplásico. Se recomienda asesoramiento genético para la persona afectada y sus familiares⁴.

CONCLUSIONES

El diagnóstico del síndrome de Swyer implica sospecharlo en aquellos casos de pacientes con fenotipo femenino, amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios. Ante una presentación clínica con estas características se debe solicitar valoración hormonal, en la que se encontrará un hipogonadismo hipergonadotrópico, y el cariotipo, que será XY. Las gónadas se presentan como cintillas rudimentarias y el útero es hipoplásico o incluso puede presentarse con ausencia de este en los estudios de imágenes, debido a lo que se conoce como "útero oculto". Para lograr un desarrollo sexual adecuado se debe iniciar terapia de reemplazo hormonal con estradiol y progesterona de forma gradual. Debido al alto riesgo de desarrollar tumores gonadales, se indica la gonadectomía profiláctica de forma precoz.

REFERENCIAS

1. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J M.* 2004;350(4):367-78.
2. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Society LWPE. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol.* 2006;2(3):148-62.
3. Protzel A, Zegarra P, Rojas R. Disgenesia gonadal pura XY. Síndrome de Swyer." Dos caras de la moneda". *RPGO.* 2005;51(2):110-3.
4. King TF, Conway GS. Swyer syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(6):504-10.

5. Chang S-H, Montvelisky H, Vinocour M. Amenorrea primaria secundaria a disgenesia gonadal pura 46XY (Síndrome de Swyer). Reporte de un caso. *Acta Med Costarric.* 1998;40(3).
6. Michala L, Goswami D, Creighton S, Conway GS. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG.* 2008;115(6):737-41.
7. Villegas JD, Cuevas R, Barón G. Disgenesia gonadal pura: síndrome de Swyer-James. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *RCOG.* 1998;49(1):41-5.
8. Marta Zermiani MBG. Síndrome de Swyer: causas, manifestaciones clínicas y embarazo [updated 1 octubre 2019 agosto 2021]. Available from: <https://www.reproduccionasistida.org/sindrome-de-swyer-sintomas-causas-y-embarazo/>.
9. Nunes E, Rodrigues C, Gerales F, Águas F. Differentiating swyer syndrome and complete androgen insensitivity syndrome: a diagnostic dilemma. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(3):e67-e8.
10. Audi L, Fernández-Cancio M, Pérez de Nanclares G, Castaño L, editors. Disgenesias gonadales y pseudohermafroditismo masculino. *An Pediatr.* 2006.
11. Napal JCP, Drake CTV, Ibarra HG, Martínez BS. Caracterización molecular de dos pacientes 46 xy, fenotipo femenino. síndrome de Swyer. *Archivo Médico de Camagüey.* 2004;8(3).
12. Swyer syndrome: NCATS, U.S. National Institutes of Health, Department of Health & Human Services; [updated 24 abril 2020 agosto 2021]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5068/swyer-syndrome>.
13. Behtash N, Karimi Zarchi M. Dysgerminoma in three patients with Swyer syndrome. *World Journal of Surgical Oncology.* 2007 2007/06/23;5(1):71.
14. William F Crowley J, Nelly Pitteloud. Approach to the patient with delayed puberty: UpToDate; [updated 15 octubre 2020 agosto 2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-delayed-puberty/print?search=pubertad%20retrasada&source=search_result&selectedTitle=1~119&usage_type=default&display_rank=1.

Impacto de los niveles de prolactina en el cáncer de mama: revisión sistemática y metaanálisis

Impact of the prolactin levels in breast cancer: a systematic review and meta-analysis

Aline F. Aranha, Laura G. dos Anjos, Jose A. O. Turri, Ricardo S. Simões, Gustavo A. R. Maciel, Edmund C. Baracat, Jose Maria Soares-Júnior, Katia C. Carvalho

Gynecological Endocrinology 2022;38(5):385-390. doi: 10.1080/09513590.2022.2047173.

RESUMEN

La prolactina (PRL) actúa estimulando el desarrollo de las glándulas mamarias y su desregulación se ha asociado a la aparición de distintos tipos de tumores, incluyendo el cáncer de mama. Este cáncer representa la patología maligna más prevalente en mujeres, y es la segunda causa de muerte en muchos países. Este tumor puede aparecer a raíz de diversas alteraciones moleculares, dentro de las cuales la PRL ha sido objeto de un aumento de interés por parte de los investigadores de todo el mundo.

Objetivos

Estudiar la asociación entre los niveles plasmáticos elevados de PRL y el desarrollo de cáncer de mama.

Métodos

Se encontró un total de 158 estudios en bases de datos (48 de PubMed, 69 de Scopus, 88 de Cochrane, 25 de Embase y 10 obtenidos de literatura gris), luego de eliminar duplicados. De estos, 104 estudios se excluyeron luego de la lectura del título y del resumen, y 54 estudios se leyeron en forma

completa, de los cuales solo 14 se seleccionaron para esta revisión porque evaluaban la asociación entre PRL y cáncer de mama. Se llevó a cabo un metaanálisis utilizando el riesgo relativo (RR), la media y el desvío estándar, el intervalo de confianza (IC 95%) y el número total de pacientes en cada estudio. Para el análisis se utilizaron modelos de efecto fijo o aleatorio según aplicabilidad.

Resultados

El metaanálisis mostró una asociación positiva entre los niveles elevados de PRL y la ocurrencia de cáncer de mama (RR 1,26; IC 95% 1,15-1,37). Además, el análisis del subgrupo de pacientes mostró una asociación positiva entre PRL y el cáncer de mama invasivo (1,42; 1,24-1,60), ER β /PR β (1,49; 1,23-1,75) y el estatus posmenopáusico (1,29; 1,16-1,43).

Conclusión

Los resultados mostraron una asociación positiva entre los niveles plasmáticos de PRL y el cáncer de mama, especialmente en mujeres con tumores ER β /PR β , de edades posmenopáusicas y aquellas con cáncer invasivo.