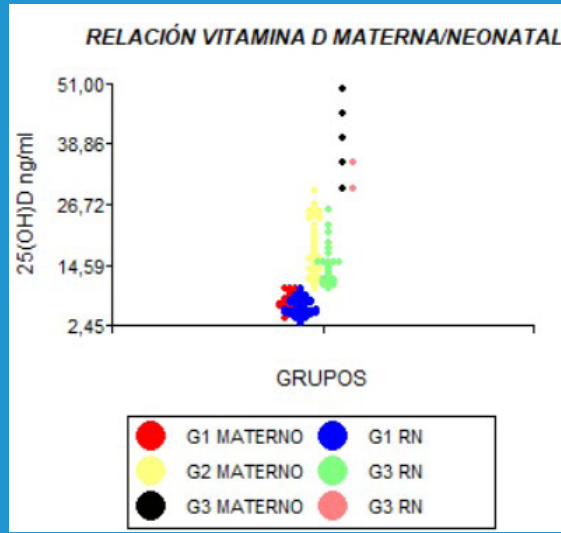


Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



Relación materno-fetal de vitamina D en una población de baja exposición solar.
¿Estamos suplementado adecuadamente?

Contenidos de este número:

ARTÍCULO ORIGINAL

- Deficiencia de vitamina D en madres y sus recién nacidos en una zona de baja exposición solar (Ushuaia-latitud 54 S)

Yulan C, Campero RJ, Albornoz C, De la Rosa M, Mansur JL, Tozzi K

REVISIÓN

- Uso de Testosterona en Mujeres.
¿Qué sabemos hoy?

Campostrini BM

CASO CLÍNICO

- Cáncer de Mama en Paciente Joven. Un Caso Clínico de Manejo Multidisciplinario.

Navarro J, Holub P, Prychodzko C, Castro BM, Hernandez MN, Naso B, Hauszpigiel G.

ANÁLISIS CRÍTICO

- Frecuencia, morbilidad y equidad: el caso a favor de una mayor investigación sobre la fertilidad masculina

Vazquez-Levin MH

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Tiroidea Durante el Embarazo y el Posparto: Directrices Revisadas de la Asociación Coreana de Tiroides de 2023

Hwa Young Ahn, Ka Hee

COMISIÓN DIRECTIVA 2024

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

Vicepresidente: **Prof. Dr. Manuel Nöling**

COMITÉ EDITORIAL

Directora Científica:

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

Secretaría:

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

Editores Asociados:

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

Carolina Beatriz Yulan, Bioquímica Especialista en Endocrinología Magister en Gestión de Sistemas y Servicios de Salud

Gisela Di Pietro, Bioquímica

Especialista en Bioquímica Clínica Endocrinológica

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

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

Revisores Externos

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

Dra. Karina Stemberg, Médica Tocoginecóloga Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad

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

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

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

Dra. Mónica Alba Lopardi, Médica de Planta Sección Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Agudos José María Penna. CABA. Argentina. Docente de Catedra de Medicina Interna de Universidad de Buenos Aires. Miembro del Comité de Ética del Hospital de Agudos J. M. Penna.

Editor propietario:

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - SAEGRE

Domicilio:

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

Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor:

Exp. Nº 14961376. ISSN 1515-8845 (impresa)

ISSN 2469-0252 (en línea)

Año 31 • Volumen XXXI • Nº 1 • Enero - junio de 2024

Periodicidad:

Semestral

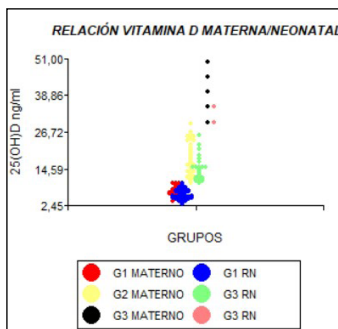
Cuerpo editorial:

Producción y Comercialización:

SAEGRE

Diseño gráfico:

Glicela Díaz



Tapa

Relación materno-fetal de vitamina D en una población de baja exposición solar.
¿Estamos suplementado adecuadamente?



Revista

Sociedad Argentina de Endocrinología
Ginecológica y Reproductiva

Invitación a los autores

Invitamos a todos los interesados a enviar resumen/abstract o artículo completo por intermedio de la plataforma Open Journal System (OJS) aclarando la sección de la revista en la que se desea publicar.

Se podrán enviar artículos para publicar en las siguientes secciones:

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

¡Esperamos tu artículo!

Consultá el reglamento de publicaciones y requisitos en la web de la revista
www.revistasaegre.com.ar

XV Curso Superior Bianual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Buenos Aires

Edición: 2023 - 2024

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

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

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

VI Curso Bianual de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Córdoba

Edición: 2023 - 2024

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

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

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

Curso Online de formación avanzada en atención de Medicina Transgénero

Directores: Dr. Fabián Gómez Giglio. Dra.

Yanina Azás. Dra. Yamile Mocarbel.

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

Curso Online - SAEGRE a la carta

Clases magistrales, dictadas por expertos!

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

Coordinadora: Dra. Susana Nevoran

Secretaria: Dra. M. Cecilia López Screnci

II Curso Internacional Universitario de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

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

AUTORIDADES SAEGRE

Comisión Directiva

Presidente

Prof. Dr. Natalio Kuperman

Vicepresidente

Prof. Dr. Manuel Nölting

Secretaría

Prof. Dra. Blanca Campostrini

Prosecretaría

Dra. Karina Sternberg

Tesorera

Dra. Fernanda González de Chazal

Protesorera

Dra. Valeria Servetti

Vocales Titulares

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

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

Vocales Suplentes

Dra. Bárbara Seybold, Dr. Gustavo Litterio.

Comisión Revisora de Cuentas

Miembros Titulares

Dr. Ignacio Castagnasso

Dra. Agostina Piacentini

Dra. Silvana Pérez Andrada

Miembros Suplentes

Dr. Pablo Jorge Iglesias

Dr. José Sad Larcher

Dr. Jorge Ojeda

Comité Científico

Directora: Dra. Sandra Demayo

Comité de Certificación y Recertificación

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

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

Comité de Comunicación Institucional

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

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Viamonte 2660, piso 6º, of. D (C1056ABR), (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel.: (5411) 4961-0290.

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



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

ÍNDICE

ARTICULO ORIGINAL	
• Deficiencia de vitamina D en madres y sus recién nacidos en una zona de baja exposición solar (Ushuaia-latitud 54 S) Yulan C, Campero RJ, Albornoz C, De la Rosa M, Mansur JL, Tozzi K.	7
REVISIÓN	18
• Uso de Testosterona en Mujeres. ¿Qué sabemos hoy? Campostrini BM.	
CASO CLÍNICO	24
• Cáncer de Mama en Paciente Joven. Un Caso Clínico de Manejo Multidisciplinario. Navarro J, Holub P, Pzychodzko C, Castro Barba M, Hernandez MN, Naso B, Hauszpigiel G.	
ANÁLISIS CRÍTICO DE LA LITERATURA POR EXPERTOS	29
• Frecuencia, morbilidad y equidad: el caso a favor de una mayor investigación sobre la fertilidad masculina Vazquez-Levin MH.	
NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA	35
• Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Tiroidea Durante el Embarazo y el Posparto: Directrices Revisadas de la Asociación Coreana de Tiroides de 2023 Hwa Young Ahn, Ka Hee	

INDEX

ORIGINAL ARTICLE	
• <i>Vitamin D Deficiency in Mothers and Their Newborns in an Area of Low Sun Exposure (Ushuaia-latitude 54 S)</i> Yulan C, Campero RJ, Albornoz C, De la Rosa M, Mansur JL, Tozzi K.	7
REVIEW	18
• <i>Androgen use in women. What do we know today?</i> Campostrini BM.	
CASE REPORTS	24
• <i>Breast Cancer in a Young Patient. A Clinical Case with a Multidisciplinary Approach.</i> Navarro J, Holub P, Pzychodzko C, Castro Barba M, Hernandez MN, Naso B, Hauszpigiel G.	
CRITICAL ANALYSIS OF SELECTED ARTICLES: EXPERTS OPINIONS	29
• <i>Frequency, morbidity and equity — the case for increased research on male fertility</i> Vazquez-Levin MH.	
NOVEL ARTICLE	35
• <i>Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum: 2023 Revised Korean Thyroid Association Guidelines</i> Hwa Young Ahn, Ka Hee	



¡NUEVO CURSO VIRTUAL!

INICIO ON-DEMAND



SOCIEDAD
ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA
GINECOLÓGICA
Y REPRODUCTIVA

Actualización en Salud Reproductiva Masculina

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

DISERTANTES:

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



Más info e inscripción:
congresosaegre@gmail.com



Deficiencia de vitamina D en madres y sus recién nacidos en una zona de baja exposición solar (Ushuaia-latitud 54 S)

Vitamin D deficiency in mothers and their newborns in an area of low sun exposure (Ushuaia-latitude 54 S)

Yulan C¹, Campero RJ², Albornoz C², De la Rosa M³, Mansur JL⁴, Tozzi K⁵

¹ Bioquímica especialista en Endocrinología. Hospital Regional Ushuaia "Gdor.Ernesto Campos". Ushuaia, Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur.

² Médico Hospital Regional Ushuaia "Gdor.Ernesto Campos". Ushuaia, Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur.

³ Técnica Laboratorio Hospital Regional Ushuaia "Gdor.Ernesto Campos". Ushuaia, Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur

⁴ Médico especialista en endocrinología. Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata, La Plata, Buenos Aires.

⁵ Médica especialista en endocrinología ginecológica y reproductiva.

Correspondencia: Carolina Yulan. caroyulan@gmail.com - 8 de noviembre 440 A. Ushuaia, Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur.

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

Resumen: La vitamina D es una hormona muy importante en la regulación del metabolismo fosfo-cálcico y su deficiencia es un problema de salud global. Su síntesis en piel depende de la exposición solar y la latitud geográfica. Los niveles de vitamina D materna están en relación directa con los valores que tendrá el neonato. La deficiencia en ambos se vincula con complicaciones tanto obstétricas como neonatales.

Medimos los niveles de 25(OH)D a las 48 hs postparto en la díada madre-hijo en Ushuaia (latitud 54 S) en meses de invierno y aislamiento sanitario por pandemia Covid 19.

Objetivos: El objetivo del presente estudio fue determinar los niveles de 25(OH)D y calcio a las 48 horas postparto en la díada madre-hijo de embarazos cursados en una zona de baja exposición solar. Evaluar si recibieron la suplementación recomendada por las autoridades sanitarias, determinar si la suplementación recibida es adecuada para llegar a valores de suficiencia y relacionar los valores de vitamina D con complicaciones gineco-obstétricas y neonatales.

Materiales y Métodos: Durante el periodo invernal del 2020 se llevó adelante un estudio observacional, transversal y retrospectivo con datos de 107 madres y sus 107 recién nacidos. Un total de 89 de ellas (83,18%) habían recibido suplementación de Vitamina D con una dosis de 100,000 UI en cada uno de los tres trimestres. Se midió calcemia y 25(OH)D a todas las madres e hijos. Se buscó relación con patologías concomitantes, HTA y DBT

gestacional. En los RN se realizó antropometría. Los datos se obtuvieron por revisión de historias clínicas.

Resultados: Las madres tuvieron un valor promedio de $13,69 \pm 8,64$ ng/ml, y sus hijos un $9,33 \pm 5,77$ ng/ml, es decir una correlación del 79,81%. Las que recibieron suplementación tuvieron una $x=14,39$ (mín 4,4- máx 50,7 ng/ml) y las no suplementadas una $x= 8,6$ (mín 4 - máx 20 ng/ml). Sólo tuvieron valores "suficientes" de 25OHD (mayores de 30 ng/ml) 5 madres del total (4.67%) y 2 recién nacidos (1.86%). De acuerdo a nuestro estudio la suplementación recibida es inadecuada para llegar a valores de suficiencia de vitamina D. No encontramos mayor prevalencia que lo reportado a nivel nacional en las complicaciones obstétricas y/o neonatales estudiadas.

Conclusiones: La suplementación que se realiza en Tierra del Fuego de una administración de 100,000 UI por trimestre de embarazo es insuficiente para alcanzar niveles adecuados de vitamina D en la madre y el RN. Recomendamos en esta población de riesgo la medición de 25(OH)D en el inicio del embarazo y la suplementación de las embarazadas deficitarias con un menor intervalo de tiempo entre las dosis y así mismo, el monitoreo del recién nacido.

Palabras clave: Deficiencia de vitamina D, embarazadas, neonatos, complicaciones obstétricas, suplementación.

Summary: Vitamin D is a very important hormone in the regulation of phospho-calcium metabolism and its deficiency is a global health problem. Its synthesis in the skin depends on sun exposure and geographical latitude. Maternal vitamin D levels are directly related to the values that the newborn will have. Deficiency in both is linked to obstetric and neonatal complications.

We measured 25(OH)D levels at 48 hours postpartum in the mother and newborn in Ushuaia (latitude 54 S) during winter months and health isolation due to the Covid 19 pandemic.

Objectives: The aim of this study was to determine the levels of 25(OH)D and calcium at 48 hours postpartum in the mothers and newborns. Determine if vitamin D supplementation was received during pregnancy. Determine if vitamin D supplementation is effective in reaching sufficiency values, in women who received vitamin D supplementation during pregnancy and in others who did not receive it, and its relationship with gynecological-obstetric and neonatal complications.

Materials and Methods: During the winter period of 2020, an observational, cross-sectional and retrospective study was carried out with data from 107 mothers and their 107 newborns. A total of 89 of them (83,18%) had received Vitamin D supplementation with a dose of 100,000 IU in each of the three trimesters. Calcium and 25(OH)D were measured in all mothers and

children. Concomitant pathologies related as HBP and gestational DBT were sought. Anthropometry was performed in the NBs. The data were obtained by reviewing medical records.

Results: Mothers had an average 25(OH) value of $13,69 \pm 8,64$ ng/ml, and their children $9,33 \pm 5,77$ ng/ml, that is, a correlation of 79,81%. Those who received supplementation had $x=14,39$ (min 4,4 - max 50,7 ng/ml) and those who did not supplement had $x=8,6$ (min 4 - max 20 ng/ml). Only 5 mothers (4,67%) and 2 newborns (1,85%) had "sufficient" 25(OH)D values (greater than 30 ng/ml). We were able to prove that the supplementation received is inadequate to reach vitamin D sufficiency values. In the obstetric and/or neonatal complications studied, we did not find a higher prevalence than what those reported in our country.

Conclusions: The supplementation carried out in Tierra del Fuego of vitamin D 100,000 IU per trimester of pregnancy is insufficient to achieve adequate levels in the mother and the newborn. We recommend in this risk population the measurement of 25(OH)D at the beginning of pregnancy and the supplementation of deficient pregnant women with doses with a shorter time interval between them and likewise measuring of the newborn.

Keywords: Vitamin D deficiency, pregnant women, neonates, obstetric complications, supplementation

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una hormona de vital importancia en la regulación del metabolismo fosfocálcico. Interviene en la homeostasis del calcio y fósforo por acción directa con la parathormona. Inicialmente se vinculó su déficit con raquitismo infantil y osteomalacia en adultos⁽¹⁻³⁾.

Además, posee acciones “no clásicas” que involucran al sistema inmune, el crecimiento y la diferenciación celular, y su déficit se asoció a enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, diabetes y cáncer⁽⁴⁻⁸⁾.

En su síntesis a nivel de piel, la acción de la luz ultravioleta convierte el 7-dehidrocolesterol a pre-vitamina D₃. Luego ésta es hidroxilada en el hígado para alcanzar su forma circulante, la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. La 25(OH)D actúa como un reservorio para la conversión renal a su metabolito activo, la 1,25(OH)₂D⁽⁹⁻¹²⁾.

Está bien establecido que las acciones pleiotrópicas de la 1,25 (OH)₂ D se ejercen a través de su receptor (VDR), una proteína nuclear que regula la expresión génica⁽¹³⁻²²⁾.

El ángulo de incidencia de los rayos solares en la atmósfera de la Tierra influye drásticamente en la producción de vitamina D en la piel. Este ángulo conocido como cenit está relacionado con la estación del año, hora del día y latitud. A menor ángulo cenital, la mayor parte de los rayos UVB quedan retenidos en la capa de ozono. Durante el invierno, por encima y debajo de la latitud 35°, el ángulo cenital es tan oblicuo que muy poca cantidad de pre-vitamina D puede ser producida en la piel⁽²³⁻²⁵⁾.

El déficit de vitamina D se considera un problema de salud pública, adquieren marcada relevancia los diversos factores que modifican la exposición solar, como ser la latitud geográfica, el uso de bloqueadores solares, la obesidad, la piel oscura y los síndromes de malabsorción⁽²⁶⁻²⁹⁾.

El estado nutricional se mide a través de la determinación de 25(OH)D. Se elige este metabolito por su larga vida media y mayor concentración sérica⁽³⁰⁾.

La recomendación para los niveles óptimos de 25(OH)D circulante y los niveles de suplementación dietaria vienen de estudios que involucran al sistema musculo esquelético. Los estudios que evaluaron la correlación entre niveles de vitamina D, absorción intestinal de calcio, la máxima expresión de parathormona, la prevención de fracturas y el turn over óseo ayudaron a desarrollar la clasificación en estadios según el estatus de vitamina D para los adultos no gestantes⁽³¹⁻³⁴⁾.

Hay controversias entre las distintas sociedades y grupos de expertos con respecto a los niveles

óptimos de vitamina D⁽³⁵⁻³⁷⁾. Esto surge de la dosis recomendada diaria, IOM (Institute of Medicine) considera a 20 ng/ml como óptimo para mantener la masa ósea, alcanzar una adecuada absorción intestinal de calcio y prevenir la osteomalacia⁽³²⁾. Otros investigadores en cambio consideran que la postura del IOM es conservadora ya que estudios epidemiológicos y clínicos muestran que, para mantener una adecuada salud ósea los niveles de 25(OH)D deberían ser superiores a 30 ng/ml⁽³⁸⁻³⁹⁾. La Endocrine Society considera el rango de suficiencia de 30-100 ng/ml, insuficiencia menor a 30 ng/ml y deficiencia menor a 10 ng/ml y otros autores proponen los niveles mayores a 40 ng/ml para las acciones no clásicas⁽⁴⁰⁾.

En el embarazo el valor de vitamina D materna estará en relación directa con el valor de vitamina D que tendrá el neonato. Los niveles adecuados de vitamina D en la embarazada son fundamentales para garantizar la provisión al feto⁽⁴¹⁾. Los requerimientos fetales de vitamina D son mayores en la segunda mitad del embarazo ya que se usarán para el crecimiento y osificación en la vida posnatal⁽⁴²⁾. La placenta transfiere 25 (OH)D y es la fuente principal para el feto en desarrollo, tal como se observa en las correlaciones de sangre de cordón y niveles maternos. Por lo tanto, son necesarios niveles maternos suficientes para cubrir sus propias necesidades y las del feto en desarrollo⁽⁴³⁻⁴⁴⁾.

El déficit de vitamina D en la madre se asocia a mayor riesgo de complicaciones obstétricas como la preeclampsia y diabetes gestacional⁽⁴⁵⁻⁵¹⁾ y en el niño/a se asocia con mayor riesgo de hipocalcemia y/o síndrome convulsivo, bajo peso, retraso del crecimiento intrauterino, cardiomiopatía, raquitismo, fracturas y mayor incidencia de otras patologías esqueléticas⁽⁵²⁾.

Las complicaciones del déficit de Vitamina D en la madre y en el hijo, antes, durante y después del embarazo, han sido revisadas recientemente en detalle⁽⁵³⁾.

Los niveles de vitamina D durante el embarazo se mantienen estables a menos que cambie la síntesis o la ingesta. La madre aumenta la hidroxilación renal y placentaria de vitamina D probablemente por PTH rp. La 25(OH)D materna atraviesa la barrera placentaria y es la única fuente durante la vida fetal. Al nacer los valores del neonato corresponden al 60-80 % del valor materno⁽⁵³⁻⁵⁴⁾.

Las deficiencias severas fetales se asocian con alteraciones del crecimiento y desarrollo óseo. Hay estudios de cohorte que demuestran que una deficiencia severa materna impacta en el desarrollo femoral fetal a las 19 semanas de gestación, haciéndose evidente con un ensanchamiento epifisario del fémur distal⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾.

El raquitismo congénito es otra de las manifestaciones del déficit severo de las reservas de vitamina D intrauterinas, lo que va a resultar en una alteración del remodelado óseo y una mayor morbilidad neonatal^[57-58].

La vida media de la vitamina D es de aproximadamente 3 semanas y su concentración en leche materna dependerá del valor de vitamina D materno, con lo cual los recién nacidos de madres insuficientes, con lactancia exclusiva y que no reciben suplementación son una importante población de riesgo⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾.

La Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur (TDF-AIAS) es la provincia más austral de la República Argentina y la única de carácter insular. La ciudad de Ushuaia se encuentra ubicada a 54° Sur y 68 ° Oeste. Esta situación geográfica genera un aumento del ángulo cenital solar sobre todo en los meses de abril a julio, con consiguiente disminución y/o anulación de la síntesis endógena de Vitamina D⁽⁶²⁻⁶³⁾.

Investigaciones previas realizadas en nuestra provincia evidencian que la ingesta de alimentos que contienen vitamina D, ya sea de forma natural o por suplementación, no llega a ser suficiente para cubrir el déficit. La provincia de TDF-AIAS, implementa a través de la Ley prov. 1228/2018⁽⁶⁴⁾ la suplementación con vitamina D en niños de 13 meses a 19 años con un esquema de tres dosis anuales de 100,000 UI de ergocalciferol (marzo-junio-septiembre) y en mujeres embarazadas un esquema de tres dosis de 100,000 UI, una por cada trimestre de gestación.

A la fecha no se cuenta con evidencia disponible para determinar si la suplementación que se está indicando en nuestra provincia es efectiva para llegar a valores de suficiencia en embarazadas y sus neonatos. Tampoco se cuenta con información en nuestra población que relacione a los valores de Vitamina D y las complicaciones obstétricas y/o neonatales.

El objetivo del presente estudio fue determinar los niveles de 25(OH)D y calcio a las 48 hs postparto en la diada madre-hijo de embarazos cursados en una zona de baja exposición solar (Ushuaia-latitud 54 S). Evaluar si las madres recibieron la suplementación recomendada por las autoridades sanitarias, determinar si la suplementación recibida es adecuada para llegar a valores de suficiencia y relacionar los valores de vitamina D con complicaciones gineco-obstétricas y neonatales.

El periodo de estudio estuvo comprendido entre el 15 de junio y el 15 de septiembre de 2020, que representa los meses de invierno y de baja radiación UVB. Los partos ocurrieron en el Hospital Regional de Ushuaia.

Nuestra hipótesis plantea que la suplementación recibida en la población de estudio no es efectiva para llegar a valores de suficiencia, relacionándose con una mayor incidencia de complicaciones gineco-obstétricas y neonatales.

Debido al aislamiento mundial por la pandemia de COVID-19, la población de mujeres embarazadas estuvo condicionada a no poder realizar viajes a otras latitudes fuera de la isla, determinando que la vitamina D medida fuera aquella proveniente de la síntesis en una zona de baja exposición solar, más el aporte de suplementación y/o la dieta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal y retrospectivo. La población de estudio estuvo constituida por 107 diadas madre-hijo, cuyo parto ocurrió en el Hospital Regional Ushuaia durante el periodo invernal de 3 meses.

Se llevó a cabo una entrevista semiestructurada de forma verbal, que estuvo a cargo del Servicio de Neonatología y Pediatría. Durante la misma se indagó sobre suplementación de Vitamina D recibida y la presencia de patologías concomitantes como hipertensión arterial (HTA) ó diabetes gestacional (DBG).

A las 48 horas el servicio de enfermería y de laboratorio realizaron las extracciones de sangre en la diada. La medición de 25 (OH)D se llevó a cabo mediante un método de inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente cuantitativo (CMIA) Abbott architect 25-OH Vitamin D y la determinación de calcio por método cuantitativo Abbott Arsenazo III.

La medición biométrica del neonato fue realizada por médicos neonatólogos del Hospital. El peso expresado en g, talla y perímetro cefálico en cm. Se percentilaron (PC) según las tablas de crecimiento de intergrowth 21⁽⁶⁵⁾. Se definió como pequeño para la edad gestacional (PEG) a los neonatos con percentil de peso menor a 10, corregido para la edad gestacional. Se tomó la prevalencia de PEG en Argentina como del 11,3%⁽⁶⁶⁾.

Los criterios de inclusión fueron: madres mayores de edad y sus neonatos. Se excluyeron madres con deterioro cognitivo, menores de edad, y los prematuros extremos y/o gravemente enfermos.

Se revisaron las historias clínicas de la madre y del neonato en busca de si hubo complicaciones obstétricas y/o neonatales.

Se definió como HTA a un valor mayor o igual a 140 mm hg de presión arterial sistólica y/o 90 mm hg de diastólica en 2 tomas separadas por lo menos en 6 horas en la misma semana, luego de las 20 semanas de edad gestacional acorde a la definición del Ministerio de Salud de la República Argentina

(MSAL). La prevalencia en Argentina es del 10% para trastornos hipertensivos durante el embarazo y 4,4% para preeclampsia y eclampsia⁽⁶⁷⁾.

Para definir DBG, se tomaron los criterios de ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes), que considera una glucemia mayor a 100 mg/dl en ayunas o mayor a 140 mg/dl a los 120 min post prueba de tolerancia oral a la glucosa con carga de 75 g VO (PTGO). Utilizando estos criterios, la prevalencia de DBG en Argentina es del 9,8%⁽⁶⁸⁾.

En referencia a los recién nacidos, según edad gestacional, se definieron dos grupos por un lado los recién nacidos de término (T) aquellos comprendidos entre las 37-42 semanas y por otro lado los pretérmino (PRE T) o de menos de 37 semanas. Este último grupo incluye a los prematuros tardíos (PT) de 34-36 semanas, los prematuros moderados (PM) de 32-33 semanas, los muy prematuros (MP) de 28-31 semanas y los prematuros extremos (PE) de menos de 27 semanas.

Los niveles de 25 (OH)D, fueron expresados en ng/ml y se agruparon según criterios de la Endocrine Society en tres grupos: Grupo 1 (G1) "deficiente" con un valor menor a 10 ng/ml, grupo 2 (G2) "insuficiente" con un valor entre 10-30 ng/ml, grupo 3 (G3) "suficiente" con un valor de 30 a 100 ng/ml.

Los valores de calcio fueron expresados en mg/dl, tomándose como valor de referencia para neonatos de T y PRE T $8,9 \pm 1,3$ mg/dl, para PM, MP y PE $8,6 \pm 2,4$ mg/dl y en las mujeres a las 48 hs postparto un valor de $7,91 \pm 3,45$ mg/dl⁽⁶⁹⁾.

Análisis de datos

Se cruzaron los datos provenientes de la entrevista semiestructurada, la historia clínica de la madre e hijo y los resultados de laboratorio. El análisis estadístico se realizó mediante cálculo de medidas de tendencia central, dispersión, prevalencia y prueba χ^2 . Se utilizó el programa informático InfoStat versión 2020i.

Aspectos éticos

Se utilizó consentimiento informado y explicación verbal por parte del equipo de neonatología del Hospital Regional Ushuaia. Los datos personales fueron codificados para su resguardo. Se contó con

la aprobación del comité de docencia e investigación del hospital.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido desde el 15 de junio hasta el 15 de septiembre de 2020, ocurrieron un total de 119 partos en el Hospital Regional Ushuaia "Gdor. Ernesto Campos". Para este estudio se incluyeron 107 diadas madre-hijo, con un n total = 214, a los que se le midieron 25(OH)D, calcio sérico total, se realizaron encuestas semiestructuradas de cada madre participante y se analizaron sus respectivas historias clínicas.

El lapso de tiempo evaluado correspondió al periodo invernal, de baja radiación UVB. Debido a que el estudio observacional se llevó a cabo durante el aislamiento por COVID-19, nuestra población se mantuvo en una misma área geográfica. Se asume que la 25(OH)D medida en las madres representa la síntesis proveniente de la exposición solar, más el aporte de suplementación y/o la dieta.

Se observó que solo el 4,67 % de las madres fue suficiente en 25(OH)D y en el caso de los neonatos el 1,86 %. Las madres tuvieron un valor de 25OHD promedio de $13,69 \pm 8,64$, y sus hijos un $9,33 \pm 5,77$ ng/ml, es decir un 79,81% de correlación. Los resultados globales se exponen en la Tabla 1.

En la Tabla 2 se agrupan los datos según valores de 25(OH)D y su correlación con la calcemia materna y neonatal.

Al evaluar los valores de 25 (OH)D de cada subgrupo, encontramos que los niveles de los RN se relacionan con los de sus madres. Entre los valores del G1 materno (deficiente) y el G1 RN hubo una correspondencia del 88,98 %, entre los valores de G2 (insuficiente) de 87,77 % y entre los de G3 (suficiente) del 78,51% respectivamente. Esto representó una correspondencia global del 79,81%. Gráfico 1.

Se observó en las 107 madres encuestadas, que el 16,82 % del total (n=18) refiere no haber sido suplementada, presentando una x de 25(OH)D = 8,6 con un mín de 4 y un valor máx 20 (ng/ml). Ninguna madre de este grupo llega a valores de suficiencia (mayor a 30 ng/ml), lo que representa un 100% de déficit. Por otro lado, las madres que si recibieron

Tabla 1. Resultados globales de 25(OH)D y calcemia materna y neonatal.

	\bar{x}	D.E	Mín.	Máx.
GRUPO MATERNO n (107)				
25(OH)D (ng/ml)	13,69	8,64	4	50,7
Calcio total (mg/dl)	7,23	0,55	5,20	8,30
GRUPO RN n=(107)				
25(OH)D (ng/ml)	9,33	5,77	2,8	31,30
Calcio total (mg/dl)	8,06	0,83	6,20	11,10

suplementación representan el 83,18 % del total (n=89), poseen una x 25(OH)D= 14,39 con un mín de 4,4 y un valor máx de 50,7 (ng/ml), solo cinco de ellas llegan a valores de suficiencia, lo que representa un déficit de vitamina D en el 94,38 %.

Para demostrar que la suplementación recibida no es suficiente, se postuló que el esquema actual de una dosis trimestral de 100,000 IU durante el embarazo debería ser adecuado para llegar a valores de suficiencia para vitamina D y, además, este grupo de madres suplementadas debería tener una diferencia estadísticamente significativa con el

grupo de las no suplementadas. Mediante análisis estadístico utilizando prueba chi-cuadrado se obtiene para esta hipótesis un valor de p=0,30 (p>0.050) con un valor de significancia $\alpha=0.50$, lo que nos indica que no hay diferencia significativa entre estos dos grupos. Podemos decir entonces que, la suplementación recibida de acuerdo al esquema actual es inadecuada para llegar a valores de suficiencia de vitamina D.

La relación entre la suplementación recibida y los valores de 25(OH)D medidos, se exponen en el Gráfico 2.

Tabla 2. Valores agrupados de 25(OH)D y su relación con calcemia materna y neonatal.

	G1 DEFICIENTE (< a 10 ng/ml)	G2 INSUFICIENTE (entre 10-30 ng/ml)	G3 SUFICIENTE (> a 30 ng/ml)
Grupo Materno	n=46	n=56	n=5
x 25(OH)D ng/ml	6,99	16,93	39,74
D.E	1,53	5,23	8,71
Mín.	4	10	30,8
Máx.	9,9	29,5	50,7
Prev. %	43	52,33	4,67
x Calcio total (mg/dl)	7,21	7,23	7,2
D.E	0,45	0,61	0,74
Mín.	5,2	5,2	6
Máx.	8,33	8,3	7,9
Grupo RN	n=71	n=34	n=2
x 25(OH)D ng/mL	6,22	14,86	31,2
D.E	1,73	4,54	0,14
Mín.	2,8	10,6	31,1
Máx.	9,9	29	31,3
Prev.%	66,36	31,78	1,86
x Calcio total (mg/dl)	8,03	8,18	7,54
D.E	0,82	0,95	0,71
Mín.	6,2	5,5	7
Máx.	11,1	10,4	8

Gráfico 1. Relación entre los valores de 25(OH)D materna y neonatal.

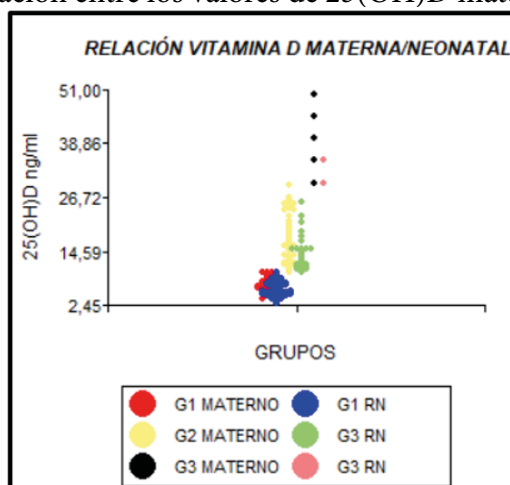


Tabla 3. Correlación de los niveles de 25(OH)D y complicaciones obstétricas.

	HTA	DBG	Sin complicaciones (n por grupo)	n total (por grupo)
G1 (25 OH VD < a 10 ng/ml)	0	3	43	46
G2 (25 OH VD 10-30 ng/ml)	2	4	50	56
G3 (25 OH VD > 30 ng/ml)	0	1	4	5
Prev. %	1,87	7,48	-	-

Tabla 4. Correlación de los niveles de 25(OH)D con las complicaciones neonatales.

	PEG PC PESO < a 10	HIPOCALCEMIA	Sin complicaciones (n por grupo)	n total (por grupo)
G1 (25OHD < a 10 ng/ml)	2*	8	63	71
G2 (25 OH VD 10-30 ng/ml)	0	3	31	34
G3 (25 OH VD > 30 ng/ml)	1**	1**	2	3
Prev.%	2,80	11 ,21	-	-

* presentan PEG + hipocalcemia

**mismo paciente

En nuestro estudio se evaluaron 107 diadas madre-hijo en el posparto inmediato, encontrando niveles promedio de 25(OH)D de $13,69 \pm 8,64$ y $9,33 \pm 5,77$ ng/ml respectivamente. La prevalencia de deficiencia severa 25(OH)D inferior a 10 ng/ml, se halló en el 43% de las madres y en el 66,36 % de los RN. Niveles de suficiencia de 25(OH)D solo en el 4,67% de las madres y en el 1,86 % de los RN.

En un metaanálisis publicado por Saraf et al en 2016 (71), cuarenta estudios confirman la correlación entre las concentraciones de vitamina D materno y de cordón umbilical del recién nacido. Este coeficiente fue de 0,42-0,96 y cuanto más se acerca la madre al término del embarazo la correlación es más fuerte con su hijo.

La correlación entre los valores globales de 25OHD materno y neonatal fueron del 79,81% acorde a la bibliografía. Al analizar en subgrupos, observamos que los hijos de madres deficientes tenían una correlación mayor, G1=88,98 %- G2=87,77%- G3=78,51% pudiéndose pensar en un mecanismo más eficiente de pasaje y/o síntesis placentaria para preservar a la descendencia.

De acuerdo a la encuesta, el 83,18% (n=89) de las madres suplementadas no llegaron a la suficiencia. Si bien la situación actual ha mejorado respecto a la descrita en los trabajos previos, encontramos que con la suplementación actual solo cinco madres llegaron a valores de suficiencia (mayor a 30 ng/ml). Esto representa un 94,38 % de déficit en madres suplementadas vs 100% de déficit en madres no suplementadas. No encontrándose una diferencia significativa entre ambos grupos $p=0.30$ ($p>0.050$). Pudimos demostrar que la suplementación por pro-

grama no alcanza para llegar a valores de suficiencia. Esto implica una carencia crónica que no se salva con la suplementación sugerida para el embarazo.

Con respecto a los valores de calcio medidos en sangre venosa a las 48 horas de vida mostraron una media de $8,06 \pm 0,83$ mg/dl en los RN y en la madre $7,23 \pm 0,55$ a las 48 horas postparto siguiendo el mecanismo fisiológico de adecuación de la calcemia. No se encontraron diferencias significativas en los valores de calcio de los tres subgrupos maternos y/o neonatales.

En nuestro trabajo ninguno de los neonatos que tenían deficiencia e hipocalcemia tuvo complicaciones asociadas a la misma.

Hay estudios que describen hipercalcemia en las muestras de sangre venosa en neonatos postulando que los métodos de análisis disponibles sobreestiman el valor de calcio en esta población. En nuestro trabajo no encontramos hipercalcemia.

En cuanto a las complicaciones obstétricas, no observamos mayor prevalencia de hipertensión arterial o eclampsia que los descritos en la literatura nacional (1,87% vs 4,4% respectivamente). Muchos estudios correlacionan a la suplementación con menor riesgo de eclampsia y otros como Hollick, hacen énfasis en los niveles de vitamina D alcanzados más que en las unidades recibidas por suplementación.

En cuanto a diabetes gestacional, nuestro grupo se encuentra dentro de la prevalencia de nuestro país (7,48% vs 9,8 % respectivamente). La literatura sugiere que las madres suplementadas tienen menor riesgo de diabetes gestacional, posiblemente

te por las acciones benéficas de la vitamina D en células beta. En el grupo de madres insuficientes podríamos pensar que la suplementación recibida, aún escasa, tendría un efecto protector.

La vitamina D está involucrada en el metabolismo óseo y por lo tanto en el crecimiento y desarrollo fetal. Se ha asociado el déficit a neonatos con bajo peso al nacer y pequeños para la edad gestacional.

Tampoco observamos mayor prevalencia de bajo peso para la edad gestacional que en nuestro país (2,80 vs 11,3% respectivamente), especulando que la suplementación aportada alcanza para la prevención en este grupo. Paradójicamente tuvimos dos partos pretérminos en madres suficientes.

No es habitual que se mida la vitamina D y calcio en neonatos, ni siquiera en áreas prevalentes de deficiencia conocida. Podría argumentarse a favor de la medición de vitamina D para detección de la deficiencia en esta población de riesgo y así prevenirla.

En nuestra muestra, las madres que completaron el esquema de 100,000 UI por trimestre tuvieron resultados de 25(OH)D bajos. Inferimos que la población de la isla es crónicamente insuficiente, que la mujer llega al embarazo con deficiencia y podríamos sugerir que este grupo reciba un aporte individualizado durante el embarazo.

Creemos conveniente la medición de 25(OH)D en el inicio del embarazo y la suplementación de las embarazadas deficitarias con posologías que deben tener indudablemente dosis más cercanas (diaria o semanal es lo más recomendado) y en caso de sólo disponer de 100.000 UI, debería ser por lo menos mensual.

La revisión reciente ya citada⁽⁵³⁾ sugiere suplementación pre-concepcional, y mantener un nivel de 25(OH)D mayor de 40 ng/ml para disminuir al

máximo los riesgos de complicaciones maternas y fetales.

El presente trabajo tiene proyección no solo para la isla, sino a otros territorios por debajo de la latitud 40 como la Patagonia Argentina y Chile, donde sabemos que la producción de vitamina D es insuficiente a nivel poblacional.

Entendemos que se necesitan trabajos con mayores muestras, multicéntricos, doble ciego- controlados para determinar si hay otras complicaciones obstétricas derivadas del déficit de vitamina D y también, de ellos, poder calcular cuál es la mejor suplementación en esta población de riesgo.

CONCLUSIONES

Recomendamos enfáticamente la suplementación de vitamina D a nivel poblacional en regiones de baja exposición solar. Reconocemos que hay grupos más vulnerables como embarazadas, niños y adultos mayores. Sugerimos que los efectores del sector salud tengan en cuenta la suplementación, especialmente en aquellas mujeres que planean su embarazo.

Mientras no tengamos nueva evidencia y criterios unificados para poblaciones de riesgo, sería oportuno considerar la suplementación personalizada y sistemática a dosis más cercanas en tiempo que las que se utilizan actualmente en la zona.

Agradecimientos

Al Hospital regional Ushuaia "Gdor Ernesto Campos" por fomentar y permitir la realización del estudio, a los residentes de pediatría, a las enfermeras del servicio de neonatología, a bioquímicos y técnicos del servicio de laboratorio, al personal del servicio de ginecología y obstetricia.

Referencias

1. Pike JW, Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* diciembre de 2017;46(4):815-43.
2. Miller WL, Imel EA. Rickets. Vitamin D, and Ca/P Metabolism. *Horm Res Paediatr.* 29 de noviembre de 2022;95(6):579-92.
3. Bouillon R. Nutritional rickets: calcium or vitamin D deficiency? *Am J Clin Nutr.* 19 de abril de 2021;114(1):3-4.
4. Holick MF. Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and clinical applications. *Bone.* agosto de 1995;17(2 Suppl):107S-111S.
5. Weisman Y, Weisman Y. Non-classic unexpected functions of vitamin D. *Pediatr Endocrinol Rev.* 1 de diciembre de 2010;8(2):103-7.
6. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 12 de octubre de 2018;40(4):1109-51.
7. Borradaile D, Kimlin M. Vitamin D in health and disease: An insight into traditional functions and new roles for the 'sunshine vitamin' *Nutr. Res. Rev.* 2009;22:118-136. doi: 10.1017/S0954422409990102
8. Beckett E. More Than Bone Health: The Many Roles for Vitamin D. *Nutrients.* 2020 Aug 10;12(8):2388
9. Baggerly CA, Cuomo RE, Christine B. French, French CB, Garland CF, Gorham ED, et al. Sunlight and Vitamin D: Necessary for Public Health. *J Am Coll Nutr.* 22 de junio de 2015;34(4):359-65.
10. Brown AJ, Ritter C, Slatopolsky E, Muralidharan KR, Okamura WH, and Reddy GS. 1Alpha,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D3, a natural metabolite 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3, is a potent suppressor of parathyroid hormone secretion. *J. Cell. Biochem.*1999;73,106-113.
11. Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:139-66

12. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun;39(2):243-53
13. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS, et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol*. septiembre de 1997;154 Suppl:S57-73
14. Yongji Wang, Jing Zhu, Hector F.DeLuca Where is the vitamin D' receptor? *Archives of Biochemistry and Biophysics* 523(2012)123-133
15. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, Dominguez CE, Jurutka PW. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res*. 1998 Mar;13(3):325-49
16. Rihal V, Khan H, Kaur A, Singh TG. Vitamin D as therapeutic modulator in cerebrovascular diseases: a mechanistic perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(25):7772-7794
17. Raushanara Akter, Afrina Afrose, Shahana Sharmin, Rifat Rezwan, Md. Rashidur Rahman, Sharmind Neelotpol, A comprehensive look into the association of vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism with obesity in children, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 153, 2022, 113285
18. Huhtakangas JA, Olivera CJ, Bishop JE, Zanello LP, Norman AW. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 alpha, 25(OH)2-vitamin D3 in vivo and in vitro. *Mol Endocrinol*. 2004 Nov;18(11):2660-71
19. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*. 2006 Dec;147(12):5542-8.
20. Norman AW, Henry HL, Bishop JE, Song XD, Bula C, Okamura WH. Different shapes of the steroid hormone 1alpha,25(OH)2-vitamin D(3) act as agonists for two different receptors in the vitamin D endocrine system to mediate genomic and rapid responses. *Steroids*. 2001 Mar-May;66(3-5):147-58.
21. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1,25(OH)2 vitamin D: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;25(4):543-59.
22. Jurutka PW, Bartik L, Whitfield GK, Mathern DR, Barthel TK, Gurevich M, Hsieh JC, Kaczmarek M, Haussler CA, Haussler MR. Vitamin D receptor: key roles in bone mineral pathophysiology, molecular mechanism of action, and novel nutritional ligands. *J Bone Miner Res*. 2007 Dec;22 Suppl 2:V2-10.
23. Diaz S, Vernet M, Paladini A, Fuenzalida H, Deferrari G, Booth CR, et al. Availability of Vitamin D Photoconversion Weighted Uv Radiation in Southern South America. *Photochem Photobiol Sci*. diciembre de 2011;10(12):1854-67.
24. Ladizesky M, Lu Z, Oliveri B, San Roman N, Diaz S, Holick MF, et al. Solar ultraviolet B radiation and photoproduction of vitamin D3 in central and southern areas of Argentina. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. abril de 1995;10(4):545-9.
25. Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. Solar ultraviolet radiation and vitamin D: A historical perspective. *Am J Public Health*. 2007;97(10):1746-54.
26. Caccamo D, Ricca S, Currò M, Ientile R. Health Risks of Hypovitaminosis D: A Review of New Molecular Insights. *Int J Mol Sci*. 17 de marzo de 2018;19(3):892.
27. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. noviembre de 2009;20(11):1807-20
28. Bike DD. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. *J Endocr Soc*. 1 de febrero de 2020;4(2): bvz 038.
29. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S
30. Uday S, Höglér W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Aug;15(4):293-302
31. Höglér W. Complications of vitamin D deficiency from the fetus to the infant: One cause, one prevention, but who's responsibility? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;29(3):385-98
32. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> doi: 10.17226/13050
33. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394-415.
34. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-58
35. Rosen CJ, Gallagher JC. The 2011 IOM report on vitamin D and calcium requirements for north america: clinical implications for providers treating patients with low bone mineral density. *J Clin Densitom*. 2011 Apr-Jun;14(2):79-84. doi: 10.1016/j.jocd.2011.03.004. PMID: 21787514.
36. Aloia JF. Clinical Review: The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: where do we go from here? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;96(10):2987-96
37. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930
38. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/l (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:681-91.
39. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess* 2007; 158:1-235
40. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18-28.
41. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol*. mayo de 2010;202(5):429.e1-429.e9.
42. Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 24 de marzo de 2018;58(5):755-69.
43. Sánchez A. Vitamina D en el embarazo: su importancia en la madre y el feto. *Actual. Osteol* 2014; 10(3): 265-269.

44. Gallo S, McDermid JM, Al-Nimr RI, Hakeem R, Moreschi JM, Pari-Keener M, et al. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet.* mayo de 2020;120(5):898-924.e4.
45. Agüero-Domenech N, Jover S, Sarrión A, Baranda J, Quesada-Rico JA, Pereira-Expósito A, et al. Vitamin D Deficiency and Gestational Diabetes Mellitus in Relation to Body Mass Index. *Nutrients.* 27 de diciembre de 2021;14(1):102.
46. Rodríguez A, García-Esteban R, Basterretxea M, Lertxundi A, Rodríguez-Bernal C, Iñiguez C, Rodríguez-Dehli C, Tardón A, Espada M, Sunyer J, Morales E. Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG.* 2015 Nov;122(12):1695-704
47. Lian RH, Qi PA, Yuan T, Yan PJ, Qiu WW, Wei Y, et al. Systematic review and meta-analysis of vitamin D deficiency in different pregnancy on preterm birth. *Medicine (Baltimore).* 18 de junio de 2021;100(24):e26303.
48. Akbari S., Khodadadi B., Ahmadi S.A.Y., Abbaszadeh S., Shahsavari F. Association of Vitamin D level and Vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2018;57:241-247
49. Tabesh M., Salehi-Abargouei A., Tabesh M., Esmailzadeh A. Maternal Vitamin D status and risk of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:3165-3173
50. Sadeghian M., Asadi M., Rahmani S., Akhavan Zanjani M., Sadeghi O., Hosseini S.A., Zare Javid A. Circulating Vitamin D and the risk of gestational diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Endocrine.* 2020;70:36-47
51. Wang M., Chen Z., Hu Y., Wang Y., Wu Y., Lian F., Li H., Yang J., Xu X. The effects of Vitamin D supplementation on glycaemic control and maternal-neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2021;40:3148-3157
52. Zhang H, Wang S, Tuo L, Zhai Q, Cui J, Chen D, Xu D. Relationship between Maternal Vitamin D Levels and Adverse Outcomes. *Nutrients.* 2022 Oct 11;14(20):4230. doi: 10.3390/nu14204230. PMID: 36296914; PMCID: PMC9610169
53. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients.* 1 de mayo de 2022;14(9):1900.
54. Urrutia-Pereira M, Solé D. Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Rev Paul Pediatr Engl Ed.* marzo de 2015;33(1):104-13.
55. Innes AM, Seshia MM, Prasad C, Al Saif S, Friesen FR, Chudley AE, et al. Congenital rickets caused by maternal vitamin D deficiency. *Paediatr Child Health.* septiembre de 2002;7(7):455-8.
56. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 17 de julio de 2007;177(2):161-6.
57. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* enero de 2010;25(1):14-9.
58. Stunde OF, Laliberte A, Weiler HA. Maternal risk factors and newborn infant vitamin D status: a scoping literature review. *Nutr Res N Y N.* marzo de 2019;63:1-20.
59. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Hernandez AV. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of
60. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2341-57 randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2015 May;103(5):1278-88.e4
61. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 26;7(7):CD008873
62. Diaz, S, Vernet, M, Paladini, A. et al. Availability of vitamin D photoconversion weighted UV radiation in southern South America. *Photochem Photobiol Sci* 10, 1854-1867 (2011)
63. Oliveri MB, Mautalen CA, Alonso A, Velázquez H, Troughot HA, Porto R, et al. Nutritional status of vitamin D in mothers and neonates of Ushuaia and Buenos Aires. *Medicina (Mex).* 1993;53(4):315-20.
64. SAIJ - Programa provincial de complemento de Vitamina D [Internet]. [citado 26 de julio de 2023]. Disponible en: http://www.saij.gov.ar/1228-local-tierra-fuego-programa-provincial-complemento-vitamina-lpv1001228-2018-05-24/123456789-0abc-defg-822-1001vvoorpyel?utm_source=newsletter%semanal&utm_medium=email&utm_term=semanal&utm_campaign=ley-provincial
65. Villar J, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet* 2014 vol. 384, no 9946, p. 857-868.
66. Revollo G, et al. Prevalencias de bajo peso y pequeño para la edad gestacional en Argentina: comparación entre el estándar INTERGROWTH-21st y una referencia argentina. *Archivos argentinos de pediatría*, 2017, vol. 115, no 6, p. 547-555.
67. Dirección nacional de maternidad e infancia. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en el embarazo [Internet]. [citado 26 de julio de 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-la-hipertension-en-el-embarazo>
68. Gorban de Lapertosa, S. et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Argentina according to the Latin American Diabetes Association (ALAD) and International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria and the associated maternal-neonatal complications. *Health Care for Women International*, 2021, vol. 42, no 4-6, p. 636-656.
69. De Toro A, Dueñas JL, López JM, Jaime E. Niveles de calcio total durante la gestación, el parto y el puerperio normales: estudio longitudinal. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 1999; 42(10) .703-708
70. Tau C, Bonifacino MM, Scaiola E, et al. Niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D en población materno-infantil de zonas de riesgo del país: provincias de Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego. *Med Infant.* 2004;11(3):199-204
71. Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review: Global maternal and newborn vitamin D status. *Matern Child Nutr.* octubre de 2016;12(4):647-68.

Uso de andrógenos en mujeres. ¿Qué sabemos hoy?

Androgen use in women. What do we know today?

Campostrini BM.

Prof. Titular Cátedra A de Ginecología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata UNLP.

Prof. Adjunta de la Catedra de la Práctica Final Obligatoria. PFO. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. UNLP.

Correspondencia: Prof. Dra. Blanca M. Campostrini. E-mail: bcampostrini@med.unlp.edu.com.ar / bcampostrini@gmail.com

Conflictos de Interés: la autora declara no poseer conflictos de intereses

Palabras Claves: testosterona, medición de testosterona, deseo sexual hipoactivo, hormonas bio idénticas.

En los últimos años el uso terapéutico de la Testosterona (T) en las mujeres, ha generado gran interés. Comenzando por la preocupación sobre el conocimiento de algunas de sus acciones a tener en cuenta para el manejo clínico de pacientes portadoras de situaciones medicas que cursan con hiperandrogenismo, a la controversia sobre su uso como parte del tratamiento en otras condiciones, por ejemplo, durante el climaterio donde se evalúa si su deficiencia podría ocasionar o agravar padecimientos y en ese caso, su posible y correcta indicación como reemplazo.

La testosterona (T) circulante en las mujeres, es una hormona esteroide de 19 átomos de carbono C, sintetizada en un 50% aproximadamente a partir del colesterol en las células de la corteza suprarrenal y en las tecaes del ovario. El resto proviene de la conversión periférica de los precursores androgénicos. El efecto es principalmente intracrino, dado que su acción ocurre, una vez que alcanza el receptor androgénico (RA) en el citoplasma de las células blanco, o por conversión periférica en dihidrotestosterona, o por aromatización a Estradiol (E2)

Observando resumidamente la historia, fue Buteandt, quien en 1931 aisló androsterona de la orina de humanos en Berlín⁽¹⁾, luego en 1935 Ernest Laqueur la aisló de testículos de toros⁽²⁾. Pero, los gránulos de T cristalina estuvieron disponibles recién a finales de la década de 1940⁽³⁾, seguidos por la puesta a disposición del enantato de T en la década de 1950⁽⁴⁾.

Siendo sin duda, Robert Greenblatt el pionero

Key Words: testosterone, testosterone measurement, hypoactive sexual desire, bioidentical hormones.

en el tratamiento de las mujeres con T, ya que, en 1943, planteó la hipótesis referida a que “el empleo de T en el tratamiento de ciertos trastornos ginecológicos si bien podía parecer paradójico, no era anti fisiológico”⁽⁵⁾.

Es bien sabido que las concentraciones en la mujer, disminuyen aproximadamente un 25% entre los 30-50 años, siendo sus niveles sustancialmente más bajos en la postmenopausia.

T desempeña un rol muy importante en las mujeres en todas las etapas de la vida, desde en la reproducción (con acciones directas sobre el desarrollo folicular temprano, y la maduración de los ovocitos), la integridad del hueso, la salud muscular, la función cardiovascular y cognitiva, el humor, la salud sexual, etc.

Sin duda, el tratamiento con T, sigue siendo un tema complejo, que aún la ciencia no ha resuelto acabadamente en sus múltiples aspectos, dado que, muy frecuentemente sigue siendo parte de preocupaciones que los médicos nos planteamos en la práctica diaria.

Básicamente, debemos recordar que la T plasmática se divide en 3 fracciones: la fracción unida a la globulina fijadora de hormona sexual o SHBG (Sex-Hormone Binding Globulin), la fracción unida a la albúmina y la fracción libre.

La fracción realmente activa es la libre. Debido a la lábil unión entre la T y la albúmina existe un fácil intercambio de esta con la fracción libre (tiempo medio de disociación menor de 1 segundo), por lo que esta fracción unida a la albúmina tiene una alta actividad biológica. Debido a esto, a estas dos

fracciones se las denomina también T biodisponible o bioactiva.

La unión de la T con la SHBG es una unión covalente fuerte, por lo que su actividad biológica es escasa, considerándose una suerte de depósito circulante de hormona.

Una parte muy importante de la problemática, además del hecho de que aún no hay indicaciones claramente establecidas para la terapia con T, es que, en muchos países incluido el nuestro, se carece de formulaciones aprobadas exclusivamente para su uso terapéutico en mujeres.

No obstante, como sabemos, se han venido usando (durante décadas), en forma “off-label”. La intención de este uso es aliviar una serie de síntomas con “beneficios y riesgos inciertos”, utilizando compuestos y dosis ideadas para tratamientos en hombres o en fórmulas magistrales (las cuales no están aprobadas por los grupos científicos de consenso ni avalados por investigaciones serias).

Otros aspectos muy importantes, que suman complejidad, son: la forma de medir la T. además de que no estar perfectamente definido su rango fisiológico en la mujer menopaúsica, ni en la insuficiencia.

Como es sabido, la correcta aproximación clínica a un amplio grupo de situaciones depende, en gran medida, de la disponibilidad de resultados analíticos de hormonas esteroides sexuales exactos y reproducibles, obtenidos con métodos con especificidad y sensibilidad analíticas adecuadas.

La obtención de resultados fiables, es fundamental, ya que nos influirá en gran medida en la toma de decisiones, evitando diagnósticos y tratamientos erróneos y seguimientos innecesarios.

La medición de T libre no está disponible en los laboratorios clínicos de rutina para la práctica cotidiana, ya que los métodos de referencia son los de ultrafiltración o diálisis de equilibrio. Los métodos ideales serían la cromatografía líquida, cromatografía de gas, y la espectrometría de masas en tándem realizadas antes de las 10 Hs.

Rescatamos que hay fórmulas que calculan T libre, pero requieren que la T total haya sido medida con un método de precisión y, sólo en ese caso, ofrecerían un rendimiento “similar” al del cálculo por ultrafiltración o diálisis de equilibrio⁽⁶⁾.

Idealmente debería ser medida en sangre, por estos métodos mucho más fidedignos, cosa que habitualmente en la práctica diaria sería muy complejo y costoso, por lo que no es posible.

Es por eso por lo que, el Consenso Global de Posicionamiento del año 2019 (7), sugiere para el tratamiento, utilizar el método matemático desarrollado por Vermeulen para calcular la concentración

de T libre. Dicho método consiste en medir T total expresada en ng/dl, multiplicar ese dato por la constante 3.47 y dividir por el valor de SHBG en mmol/L, y de ese modo, tendríamos el valor “más cercano y acertado posible” de la T libre circulante.

$$\frac{\text{Test Total ng/dl} \times 3.47}{\text{SHBG (mmol/L)}}$$

Los métodos directos, que utilizan el inmunoanálisis, principalmente (RIA), han sido criticados por su inexactitud, sin embargo aún, son ampliamente utilizados en los laboratorios por su comodidad.

Otro detalle importante a tener en cuenta es que a medida que avanza la edad, se observa un descenso de la T plasmática total (si bien existen grandes diferencias inter-individuales), a la vez que se produce un incremento de los niveles de SHBG. Este descenso de la producción de T y el aumento en la producción de SHBG resulta en que la T biodisponible y la libre descienden aún más que la T total. Por lo que determinar la T total puede ser un índice engañoso de la actividad androgénica. Por ello también es más fiable la determinación de T libre o la biodisponible.

También se debe tener muy en cuenta, que las pacientes pueden tener “andrógenos circulantes derivados de fuentes exógenas”, por ejemplo: hormonas esteroides sexuales de los alimentos, suplementos nutricionales, etc⁽⁸⁾. Algunos de estos compuestos pueden reaccionar de forma cruzada con el anticuerpo en el inmunoanálisis y dar lugar a diagnósticos erróneos lo que conlleva a un aumento considerable del gasto sanitario en pruebas innecesarias, además de las molestias para la paciente.

Las disfunciones sexuales, son frecuentes en la población femenina y se conocen como “trastorno del deseo sexual hipoactivo” (HSDD, por su nombre en inglés). El manejo de este síndrome por el médico tratante, obviamente debe incluir un abordaje integral de la paciente: clínico, psicológico, sexológico, endocrinológico, ginecológico, etc. Tampoco se dispone de un nivel de corte establecido para los andrógenos que permita diferenciar pacientes con o sin disfunción sexual.

El panel Internacional de Consenso sobre uso de terapia con T para mujeres, concluyó que la única indicación basada en la evidencia actual es el HSDD. Y los datos disponibles indican un efecto de “leve a moderado”.

Al prescribir T, se debe tener claro que la evidencia sobre seguridad y efectividad de dosis fisiológicas son limitadas, dado que los resultados de estudios randomizados, sobre su evaluación a largo plazo, respecto a tumores, (Ej. cáncer de mama)

y riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte son insuficientes. Si bien se debe admitir, que las mujeres que presentan alto riesgo cardiometabólico, son usualmente excluidas de las poblaciones objeto de estudio.

T oral no debería prescribirse, porque provoca efecto adverso sobre el perfil lipídico (aumento del LDLc y disminución del HDLc). La administración parenteral o transdérmica, no tendría el mismo efecto. No se habrían demostrado efectos adversos sobre la presión arterial, reactividad vascular, sensibilidad a la insulina, concentración de hemoglobina glicosilada o factores de coagulación en las mujeres postmenopáusicas.

Siempre tener presentes y considerar los efectos adversos masculinizantes que la paciente podría presentar especialmente ante sobredosis tales como: hirsutismo, alopecia fronto parietal y clitoromegalia. Aquellos somáticos: retención hídrica, edema, piel grasa, mastalgia, más allá de los potencialmente serios: daño hepatocelular, CV y tumores hormonodependientes, sobre los que se carece de evidencia de seguridad.

Razón por la cual, se debe ser muy juiciosos con la dosificación y sobre todo en pacientes con niveles bajos de SHBG: obesas, hipertiroides, cirrosis o aquellas en tratamiento con insulina, corticoides o estrógenos exógenos.

De todos modos, es necesaria una mayor y más profunda investigación con trabajos a largo plazo que correlacionen mucho mejor el uso de T y el riesgo cardiovascular (RCV) en las mujeres⁽⁹⁾.

Con foco en despejar dudas sobre “la eficacia y seguridad” de T en mujeres diagnosticadas con HSDD “aún en etapa reproductiva”, en una revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos (CINAHL, DynaMed, EMBASE, Lilacs, Medline, Scopus, etc), realizada de enero de 1990 a mayo de 2021, finalmente se seleccionaron 72 artículos metodológicamente inobjetables según los criterios prefijados. Se observó un incremento del deseo sexual, número total de actividad sexual satisfactoria, número de orgasmos y disminución del nivel de angustia. Se concluyó que la forma off-label, tendría un perfil de seguridad aparentemente más favorable, con reacciones adversas informadas más frecuentes leves tales como hirsutismo y acné.

Sin embargo, cabe aclarar, que debido a que actualmente aún no se dispone de estudios que aporten evidencias sólidas que avalen su uso “en mujeres premenopáusicas”, *no solo este se desaconseja*, sino que se recuerda que *no está aprobado*⁽¹⁰⁾.

Durante los últimos años se ha difundido el uso de “hormonas bio idénticas” como una *novedad terapéutica* en múltiples situaciones como por ejem-

plo la terapia hormonal de la menopausia (THM).

Esta forma de referirse, daría la idea de algo “similar a lo endógeno” y ha sido utilizado con fines mayoritariamente de comercialización y de marketing, apostando a supuestas ventajas teóricas en eficacia y seguridad, por su similitud a las hormonas fisiológicas.

El uso de hormonas similares a las fisiológicas no es nuevo ni en hombres ni en mujeres.

Existen presentaciones de estradiol (E2) y progesterona micronizada (PM), con estudios clínicos y aprobación por las grandes agencias reguladoras.

Pero hay que tener bien claro que, cuando se habla de “hormonas bio idénticas” a nivel comercial, frecuentemente se hace referencia a “otros tipos de presentaciones farmacológicas”, que podrían llamarse “*compuestos de hormonas bio idénticas*”. Son productos sin grandes estudios clínicos controlados y sin aprobación por las grandes agencias regulatorias, que se realizan en algunos países, como fórmulas magistrales en farmacias capacitadas para su elaboración. Estos compuestos estarían formulados en diferentes presentaciones (cápsulas, crema, geles, inyectables e implantes subdérmicos) y en diferentes dosis.

Entonces, es importante resaltar que la definición de Hormonas o mejor dicho, de “Compuestos bio idénticos” no aborda “los métodos de fabricación, origen o entrega de los productos” y, por lo tanto, puede ser engañoso ya que puede abarcar tanto formulaciones aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) como “productos compuestos personalizados no aprobados por la FDA preparados para un paciente individual por un farmacéutico en respuesta a la prescripción de un médico”.

Como sabemos, en los últimos años han tenido auge los compuestos de hormonas bio idénticas que se comercializan en forma de “pellets”, implantes subdérmicos, para uso en pacientes con síndrome climatérico, con diferentes hormonas y moduladores hormonales (T, anastrozol, etc). Los mismos se formularían con “posologías individuales al caso clínico”, siendo esto descripto por quienes los prescriben, como una ventaja teórica al momento de personalizar los tratamientos.

Sin embargo, es muy importante saber que estas opciones, están “por fuera de la reglamentación de registro convencional de los medicamentos en los diferentes países”, lo que determina ausencia de estandarización en su elaboración, carencia del rigor científico y la evidencia exigida para que un medicamento aprobado como tal.

Las prestigiosas grandes sociedades científicas del mundo, sobre temas afines al uso de estos compuestos “*no recomiendan su uso*” por ausencia

de evidencia científica de calidad, que apruebe su eficacia así como su seguridad, sumado a la falta de regulación en su elaboración⁽¹¹⁾.

El último *Posicionamiento de la Federación Internacional de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. FIGO*, del 4 de Enero de 2024, titulado “Counseling in menopausal women: How to address the benefits and risks of menopause hormone therapy. A FIGO position paper” (<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.15278>), publicado por A.Genazzani, y colaboradores, refrendan lo anteriormente expuesto, en relación a que hay poca o ninguna evidencia científica que respalde o apoye el mito del marketing de que estos compuestos sean seguros, volviendo a poner foco sobre los estudios farmacocinéticos que han informado que su biodisponibilidad, bioactividad y potencia difieren de un lote a otro, y que “...aunque existen algunas excepciones en las que las preparaciones compuestas de hormonas bioidénticas pueden ser aceptables, como en casos de alergia a ingredientes o dosis no disponibles en productos aprobados por la FDA, FIGO recomienda el uso de medicamentos aprobados, regulados y terapias hormonales bioidénticas sistémicas y vaginales monitoreadas.

También hay consenso en la literatura médica, que podría ser engañoso, porque realmente “si existen, terapias con hormonas bioidénticas compuestas” aprobadas por entidades reguladoras en algunos países. Las hormonas bioidénticas aprobadas (Ej. por la FDA en los Estados Unidos) incluyen E2, estrona (E1) y MP, cuya pureza y eficacia están reguladas y monitoreadas. Pero, estos preparados, se entregan con prospectos que contienen información extensa y advertencias sobre el producto basada en Estudios aleatorizados controlados y contra placebo (RCT), que aportan evidencia científica.

Por el contrario, las terapias compuestas llamadas de hormonas bioidénticas, cuando las prepara un farmacéutico utilizando la receta de un médico, en países sin regulación (Ej. Argentina), podrían combinar múltiples hormonas (E2, E1, estriol E3, DHEA, T, progesterona, etc) y utilizar combinaciones o formulaciones “no probadas”, o administrarse “por vías no estándar o no probadas”, como implantes subdérmicos (pellets), gránulos o pastillas.

Otro de los grandes problemas al prescribir este tipo de formulaciones, es que “al no ser medicamentos aprobados como tal”, tampoco existe una política de farmacovigilancia para los mismos⁽¹²⁾.

Es evidente que estas formulaciones, sin duda alguna, llenan un *vacío terapéutico* al que los médicos tenemos que enfrentarnos muchas veces ante requerimientos de nuestras pacientes de un mayor bienestar y de una medicina más personalizada e

individualizada, o en otras circunstancias, en caso de discontinuaciones de ciertas comerciales.

Además, se cree importante recordar, que en general, las “formulaciones magistrales” eran la única forma de prescripción y consumo de medicamentos en la “era pre industrialización”, antes del advenimiento de la producción a gran escala de los medicamentos.

Si bien, existen algunos estudios observacionales sobre el uso de estos compuestos, “aún no cumplen con el nivel de evidencia suficiente” para lograr la aprobación regulatoria, ni con las exigencias de las prácticas de elaboración. Esto surge del resultado de que han sido analizados por comités en las grandes agencias regulatorias que remarcan la ausencia de evidencia de eficacia y seguridad así como de aspectos farmacocinéticos⁽¹³⁾.

Agregándose además, “limitaciones metodológicas” observadas en los pocos estudios analizados, tales como: ausencia de medidas estandarizadas, de randomización, de grupos control, gran variabilidad de pacientes incluidas con diferentes regímenes posológicos y formulaciones. Lo que dificulta a la luz de la evidencia actual, la capacidad de generar recomendaciones concluyentes.

Del análisis de la bibliografía realizado con el uso de implantes de T, podríamos mencionar 2 artículos: uno, cuyo objetivo fue cuantificar la concentración de T sanguínea alcanzada, (anteriormente se ha mencionado las dificultades en las mediciones exactas y fidedignas de T) además de que la prescripción se hizo en base a dosis y o controles hormonales en suero, saliva, o urinarios, que no son efectivos. Tampoco se consideraron las variaciones en la farmacocinética, las variaciones diurnas, y las intra e interindividuales⁽¹⁴⁾. Y el otro: que se refiere a una cohorte de seguimiento para analizar la incidencia de cáncer mamario con este tipo de formulaciones.

El análisis inicial de este último, mostró una “posible reducción en la incidencia del cáncer mamario”⁽¹⁵⁾.

El resto de la evidencia revisada en esta búsqueda bibliográfica corresponde a publicaciones de series de casos, que como es sabido no acreditan evidencia científica.

Siguiendo con nuestro análisis, corresponde ahora “desmitificar” ciertos argumentos que se escuchan en algunos ámbitos médicos como ser: que si “estos compuestos llamados bioidénticos no fueran seguros ya lo deberíamos saber”.

El hecho es que, al no existir suficiente evidencia de seguridad, es prudente al menos recordar que: “la ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia de riesgos”. Y que, especialmente al no estar estos productos reglamentados, no es posible instaurar la farmacovigilancia que nos permita registrar efectos

adversos, que “en el caso de cualquier tratamiento hormonal” precisan años para la documentación de algunos tales como los cánceres o el daño CV.

Tampoco se dispone de estudios comparativos metodológicamente serios, entre hormonas convencionales y este tipo de compuestos.

También es necesario desmitificar el argumento de que, “en pos de la individualización terapéutica”, utilizar múltiples principios activos o la forma de la combinación de esos principios activos, sería mejor que administrar un único agente. Es claro que tampoco existe evidencia sobre esto.

En el caso de estos compuestos de hormonas, se suma que no se conocen los aspectos farmacocinéticos como para relacionar un ajuste posológico con el nivel plasmático⁽¹⁶⁾.

Estos compuestos no son “medicamentos aprobados”, pero los principios activos con los que se elaboran a veces sí están regulados.

FDA en Estados Unidos: clasificó las diferentes farmacias que preparan los compuestos de formulaciones magistrales autorizadas a realizarlos⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

Esto último, al analizarlo, también es complejo para el control en la práctica médica. En primer lugar porque las normas de las formulaciones magistrales difieren entre países. En algunos países, el uso de estos compuestos se realizan a través de compras de los mismos en el exterior. Y respecto a esto, también se abriría otro abanico de posibilidades a tener en cuenta. No por el mero hecho de que el compuesto se comprara en el exterior, aseguraría un control eficiente y de seguridad para la paciente.

Como resumen cabe destacar que, cuando se habla de hormonas bio idénticas, es imprescindible diferenciar si se trata de medicamentos compuestos por hormonas idénticas a las fisiológicas aprobadas con todos los requisitos reglamentarios y la suficiente evidencia para considerarse medicamentos, o si se trata de compuestos elaborados con este tipo de hormonas pero no aprobados como medicamentos.

Su elaboración como “formulaciones magistrales” puede variar entre países e implicar procedimientos heterogéneos de producción y monitorización o incluso que sean formulados con compuestos que no cumplen con la reglamentación de las formulaciones magistrales de cada país.

Es menester tener en cuenta que estos compuestos, además de las dudas sobre su seguridad y falta de eficacia y rigor científico, presentan mínimas regulaciones gubernamentales (incluso aún en los países que las tienen), falta de monitoreo, posibilidades de “sobredosis o infradosis”, presencia de impurezas y falta de esterilización.

La sola preferencia de la paciente no debería justificar su uso y los médicos prescriptores deberían documentar la razón de las indicaciones medicas

de estos compuestos, en caso de indicarlos sobre las terapias aprobadas por las agencias reguladoras, además de incluir sus conflictos de intereses.

Se cree además, que los profesionales farmacéuticos deberían proveer la información de los contenidos estandarizados, incluyendo advertencias sobre sus potenciales riesgos, y una guía para el reporte de sus efectos indeseados.

Independientemente de su rol en el tratamiento de los síntomas menopáusicos se debe tener presente que los estudios, no han hallado un efecto muy significativo de la Terapia Estrogenica (TE) sobre el interés sexual, las fantasías y la respuesta orgásmica.

Finalmente si se indicara THM sistémica, en una mujer con libido disminuida, se debe preferir TE en formulación “transdérmica antes que oral”, dado el aumento de la SHBG y la reducción de la biodisponibilidad de la T, que produce la TE oral.

Mejorar la dispareunia debida a la sequedad vaginal obviamente mejora también algunos aspectos sexuales⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Existe una gran variedad de formulaciones, la población target que utilizaría estos compuestos es muy heterogénea y la posibilidad de contar con evidencia suficiente para guiar su uso según criterios de eficacia y seguridad demostrada, aun es muy limitada.

Si aún considerando todo lo anterior, se decidiera prescribir este tipo de compuestos, creemos que, es parte de nuestra honestidad científica, también brindarles a las pacientes la información completa necesaria para que puedan tomar una decisión consciente sobre su uso.

Siempre evaluar con la paciente los factores que facilitan la respuesta sexual: intimidad y compromiso, la atracción por el compañero sexual, descanso, seguridad y confianza mutua, espíritu lúdico, cuidado personal, capacidad de ponerse en el lugar del otro, sentido del humor, etc.

Actualmente, el cuidado de la salud ha entrado en lo que ha dado en llamarse “medicina de precisión”, donde la atención médica debe ser individualizada y nuestras pacientes desean cada vez más: “codirigir su atención”, siendo válido que pretendan sentirse lo mejor posible, importándoles mucho una longevidad con vitalidad. Pero, los médicos debemos continuar manteniendo ese delicado equilibrio entre el conocimiento científico, imprescindible en la medicina, el arte de la observación, nuestra intuición y la experiencia personal, unido al respeto por la evidencia, sobre todo cuando debemos decidir en temas de controversias.

Y sobre todo debemos guiándonos por el antiguo principio básico de la medicina: “primun non nocere” (“primero no dañar”).

Referencias

1. Butenandt A. The chemical investigation of the sex hormone. *Z Angew Chem.* 1931;44(46):905-908.
2. David K, Dingemans E, Freud J, et al. Über krystallinisches männliches Hormon aus Hoden (Testosteron) wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron. Hoppe Seylers *Z Physiol Chem.* 1935;233(5-6):281-283
3. Nieschlag E, Nieschlag S. Testosterone deficiency: a historical perspective. *Asian J Androl.* 2014;16(2):161-168.
4. Junkmann K. Long-acting steroids in reproduction. *Recent Prog Horm Res.* 1957;13:389-419. discussion -28.
5. Greenblatt RB. Testosterone propionate pellet implantation in gynecic disorders. *JAMA.* 1943;121(1):17-24.
6. Casals, Gregori, Ferrer Costa, Roser, Urgell Rull, Eulàlia, Escobar-Morreale, Héctor F., Argente, Jesús, Sesmilo, Gemma and Biagetti, Betina. "Recomendaciones para la medición de esteroides sexuales en la práctica clínica. Documento de posicionamiento SEQC/SEEN/SEEP" *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, vol. 4, no. 1, 2023, pp. 61-69. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0121>
7. Davis, S. R., Baber, R., Panay, N., et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric* 2019;22: 429-34
8. Viganò, L, Benfenati, E, van Cauwenberge, A, Eidem, JK, Erratico, C, Goksøyr, A, et al.. Estrogenicity profile and estrogenic compounds determined in river sediments by chemical analysis, ELISA and yeast assays. *Chemosphere* 2008;73:1078-89
9. Weiss, R. V., Hohl, A., & Athayde, A. Testosterone therapy for women with low sexual desire: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2019; 18;63(3):190-198.
10. Espitia De La Hoz, F. J. *Rev. int. androl.(Internet)*, 1-13.. Volume 21, Issue1 January-March 2023,100328. Efficacy and safety of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire in women: what does the evidence say?
11. S. Donovitz. Society Position Statements on Bio-Identical Hormones-Misinformation Leads to a Dilemma in Women's Health *Gary . Healthcare* 2021, 9, 782.
12. Boletín Farmacológico. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintelas. Volumen 14. Nro 1. Marzo 2023.
13. Mattison DR, Parker RM, Jackson LM, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Health and Medicine Division, Board on Health Sciences Policy, Committee on the Clinical Utility of Treating Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy. *The Clinical Utility of Compounded Bioidentical Hormone Therapy: A Review of Safety, Effectiveness, and Use.* Washington, <https://www.nap.edu/catalog/25791>. Accessed August 30, 2020
14. Glaser R, Kalantaridou S, Dimitrakakis C. Testosterone implants in women: pharmacological dosing for a physiologic effect. *Maturitas.* 2013 Feb;74(2):179-84. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.11.004. Epub 2012
15. Glaser RL, Dimitrakakis C. Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: a prospective, observational study. *Maturitas.* 2013 Dec;76(4):342-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.08.002. Epub 2013
16. Santoro N, Liss J. Compounded Bioidentical Hormones: Myths and Realities. *Clin Obstet Gynecol.* 2021 Dec 1;64(4):793-802. doi: 10.1097/GRF.0000000000000650. PMID: 34482337.
17. Reglamentación complementaria del reglamento aprobado por el decreto 801/986 para farmacias comunitarias . Disponible en : <https://www.impo.com.uy/bases/decretos-reglamento/65-2013/2>
18. Reglamentación para farmacias de segunda categoría. Disponible en : <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/28-2003>
19. Davis, S. R., Baber, R., Panay, N., et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric* 2019. 22: 429-34
20. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society .Vol. 29, No. 7, pp. 767-794 DOI: 10.1097/GME.0000000000002028.© 2022 by The North American Menopause Society .NAMS POSITION STATEMENT .The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society

Cáncer de Mama en Paciente Joven. Un Caso Clínico de Manejo Multidisciplinario

Breast Cancer in a Young Patient. A Clinical Case with a Multidisciplinary Approach.

Navarro J, Holub P, Prychodzko C, Castro BM, Hernandez MN, Naso B, Hauszpigiel G.

Unidad de Mastología, Hospital General de Agudos José María Penna, CABA.

Correspondencia: Dr. Prof. Pedro Chutro 3380,(C1437) CABA, Argentina. Email: mastologiapenna@gmail.com

INTRODUCCION

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente en la mujer en Argentina. Se estima una incidencia de 22.000 nuevos casos anuales. El CM en mujeres jóvenes (menores de 40 años) representa entre el 5-7% del total. El 70% de los CM son esporádicos, solo un 5-10% presentan una mutación genética.

Presentaremos un caso clínico de una paciente joven con cáncer de mama y mutación genética asociada.

CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años cursando embarazo de 10 semanas. Consulta por hallazgos en estudio de control. Presenta antecedentes de madre con cáncer de mama bilateral a los 35 años y tía materna y abuela materna a los 50 años.

Al examen físico no se palpan nódulos, axilas libres.

Aporta mamografía que informa la presencia de un nódulo hiperdenso, de forma irregular y márgenes no circunscritos en cuadrante superoexterno de mama izquierda. BI-RADS 0. (Figuras 1 y 2).

En la ecografía mamaria se identifica en mama izquierda hora 3 un nódulo sólido, hipoeoico, irregular, de márgenes no circunscritos de 11 mm, axilas libres. BI-RADS 4. (Figura 3)

Se realiza punción histológica bajo guía ecográfica de nódulo de mama izquierda. Anatomía patológica informa: carcinoma invasor NOS grado 2 . cTNM: T1c N0 M0. Estadio IA.

Inmunohistoquímica: receptor de estrógeno 10%, receptor de progesterona 5%, HER2: negativo, Ki67: 80% (fenotipo luminal B).

Por presentar embarazo del primer trimestre se realiza mastectomía izquierda con colocación de

Figura 1. Mamografía medio oblicua lateral, presencia de nódulo no circunscrito en mama izquierda.



Figura 2. Mamografía craneocaudal, presencia de nódulo no circunscrito en mama izquierda.

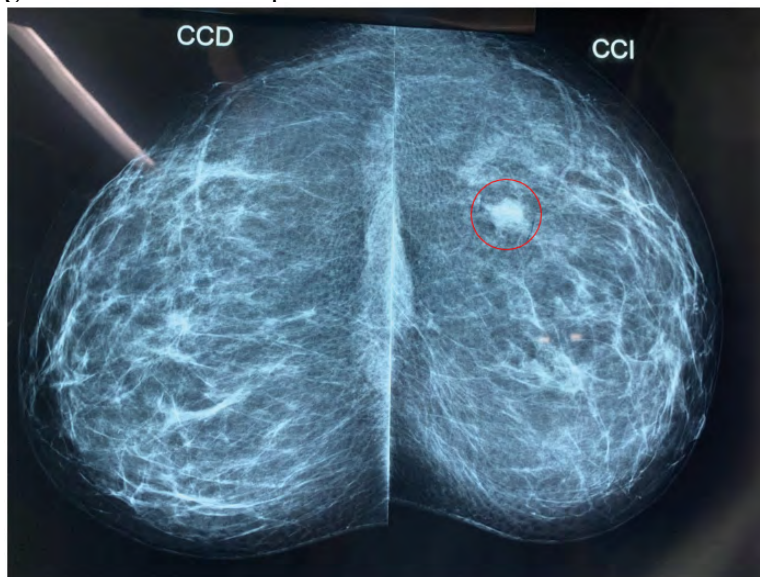
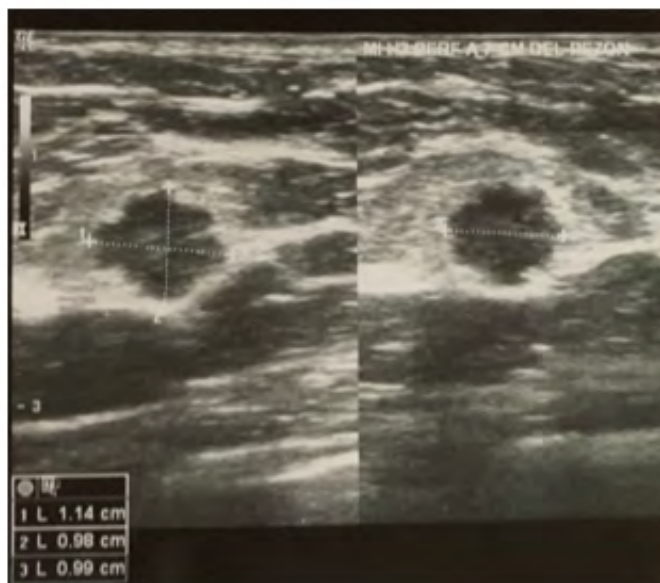


Figura 3. Ecografía mamaria bilateral, presencia de nódulo no circunscrito de 11 mm, en mama izquierda.



prótesis definitiva y biopsia de ganglio centinela axilar izquierdo. Anatomía patológica: Carcinoma invasor NOS de 1,5 cm, grado 2, márgenes libres. Ganglio centinela negativo (0/1). pTNM: T1c N0(sn). Estadio IA.

La paciente solicita la interrupción del embarazo, se realiza IVE (interrupción voluntaria del embarazo).

Se solicita plataforma genómica Oncotype DX, la cual informa un score de recurrencia (RS) = 37. Realiza quimioterapia adyuvante 4 ciclos con AC (doxorubicina y ciclofosfamida). La paciente previo al inicio de la quimioterapia realiza criopreservación de ovocitos. Asimismo es derivada a

asesoramiento genético oncológico (AGO), en el que se decide solicitar panel de genes para predisposición a cáncer de mama, cuyo resultado evidencia la presencia de una variante de significado patogénico en el gen BRCA 1.

Posteriormente inicia endocrinoterapia con tamoxifeno y supresión de la función ovárica con goserelin por 2 años. Después de completar 18 meses de endocrinoterapia suspende el tratamiento para buscar un nuevo embarazo.

DISCUSIÓN

El CM es el cáncer más frecuente en la mujer en Argentina. Se estima una incidencia de 22.000

nuevos casos anuales, lo que representa el 32,1% de todos los tumores malignos en mujeres, con una tasa ajustada por edad de 73,1 casos por cada 100.000 mujeres⁽¹⁾. La incidencia de CM en menores de 40 años se estima entre 5 a 7% de los casos totales⁽²⁾.

Existen diversos factores de riesgo para CM. Los no modificables son el sexo femenino, la edad (siendo más frecuente a mayor edad) y los antecedentes familiares. Además existen factores de riesgo modificables como sedentarismo, obesidad y consumo de alcohol.

El 70-75% de los CM son esporádicos (sin antecedentes familiares). La edad promedio de presentación es a los 65 años. El riesgo de padecer CM es del 12% (1 de cada 8 mujeres que alcance los 80 años padecerá CM).

En el 25-30% de los casos de CM existe un antecedente de CM en la familia. Dentro de este grupo el 5-10% presentan una mutación patogénica heredada. Identificar a estos pacientes nos permite tomar medidas específicas de prevención primaria (farmacopreención y cirugías de reducción de riesgo) e implementar protocolos de screening intensivo⁽³⁾.

El asesoramiento genético oncológico es un proceso psicoeducativo en el cual se informa a los pacientes el riesgo de padecer cáncer, las posibilidades de transmitirlo a sus hijos, se les ayuda con la toma de decisiones acerca del test genético, el screening, las estrategias preventivas disponibles y el seguimiento posterior⁽⁴⁾.

En la tabla 1 se enumeran las indicaciones de asesoramiento genético según el Consenso Nacional Intersociedades sobre alto riesgo para cáncer de mama⁽⁵⁾.

Según la guía NCCN (5) deben ser derivados a AGO pacientes con CM triple de negativo a

cualquier edad. Además pacientes con CM y uno o más familiares de primer y segundo grado con CM menores de 50 años, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata con metástasis y ≥3 casos de CM y/o próstata en la misma línea familiar.

En nuestro caso la paciente presentaba CM a edad temprana y antecedentes familiares, por lo cual fue derivada a AGO. Se solicitó panel de genes para predisposición a CM y se diagnosticó una variante patogénica en el gen BRCA1. Esta mutación categoriza a los pacientes como grupo de alto riesgo para desarrollar carcinoma de mama, ovario, próstata y páncreas⁽³⁾.

Las mujeres de alto riesgo pueden optar por someterse a screening intensivo (prevención secundaria) o a cirugías de reducción de riesgo (prevención primaria).

El screening intensivo se inicia con control clínico mamario semestral a partir de los 18 años. Entre los 25 y 29 años se realiza resonancia magnética mamaria con y sin contraste (RM) anual. A partir de los 30 años se agrega mamografía bilateral anual⁽⁵⁾.

Dentro de las cirugías de reducción de riesgo se puede ofrecer mastectomía de reducción de riesgo bilateral (MRR). Se debe indicar la anexectomía bilateral para las mujeres con BRCA1 mutado entre los 35-40 años, una vez alcanzados sus deseos genésicos^(5,6).

La paciente optó por realizar un screening intensivo.

Previo a la disponibilidad de las plataformas genómicas, para definir el tratamiento adyuvante se utilizaban sólo factores pronósticos clínico-patológicos. Actualmente se dispone de plataformas genómicas que permiten predecir la respuesta a la quimioterapia de manera de evitar los efectos adversos de este tratamiento a quienes no obtendrían un beneficio

Tabla 1. Derivación a asesoramiento genético oncológico (AGO).

CM antes de los 50 años
CM bilateral o multicéntrico (sincrónico o metacrónico)
CM en el hombre
CM en etnia de riesgo (ej.: judía askenazí, etc.)
Dos o más casos de CM en familiares cercanos (primer y segundo grado)
CM y otro tumor primario en el mismo individuo
CM triple negativo (menor de 60 años)
Cáncer de ovario (CO) o carcinoma de trompas o carcinoma peritoneal primario
Familias con CM, cáncer de endometrio y/o carcinoma tiroideo
Familias con CM y tumores pediátricos como sarcoma, leucemias y tumores del SNC.
Familias con CM y afección gastrointestinal como por ejemplo :pólipos hamartosos, cáncer gástrico difuso, cáncer de colon, etc.

del mismo⁽⁷⁾. El test se realiza a partir de ARN del tejido tumoral y se obtiene un RS. El resultado de nuestra paciente fue RS= 37, lo que indica un beneficio de la administración de quimioterapia. Esta plataforma se indica en pacientes con CM temprano con receptores hormonales (RH) positivos, HER2 negativo y axila negativa o positiva hasta 3 ganglios comprometidos.

En las pacientes jóvenes resulta importante considerar los deseos reproductivos antes de iniciar tratamientos que puedan afectar la fertilidad. Los agentes quimioterápicos pueden generar esterilidad y/o insuficiencia ovárica precoz. Muchas mujeres pueden retomar su menstruación luego de la quimioterapia sin que eso implique el retorno de la fertilidad.

La amenorrea generada por la quimioterapia se debe principalmente al daño en los folículos en crecimiento. Dependiendo de la edad, la reserva ovárica y el tipo de tratamiento, puede producirse un agotamiento del conjunto de folículos primordiales con la posterior insuficiencia ovárica precoz⁽⁸⁾. Los agentes alquilantes inducen el mayor daño al afectar a los folículos en crecimiento y a los ovocitos.

Se puede ofrecer protección de la función ovárica con análogos GnRH durante el tratamiento con quimioterapia, cuyo objetivo es reducir el riesgo de insuficiencia ovárica precoz y sus consecuencias relacionadas con la fertilidad.

Existen distintas estrategias de preservación de la fertilidad como criopreservación de embriones, ovocitos o tejido ovárico previo a la administración de quimioterapia.

La estrategia más utilizada es la criopreservación de ovocitos, para la cual se requieren aproximadamente dos semanas de estimulación ovárica con gonadotrofinas, seguida de aspiración de folículos. Dicho método fue el escogido por nuestra paciente.

La estimulación ovárica actualmente se inicia en cualquier momento del ciclo menstrual⁽⁹⁾. Anteriormente se requería que la paciente estuviera en el inicio del ciclo, lo cual conllevaba una demora en el comienzo del tratamiento adyuvante.

Si bien la estimulación ovárica habitualmente se realiza con la administración de citrato de clomifeno, éste produce un aumento importante de la concentración de estradiol, lo que podría generar un efecto deletéreo en mujeres con CM. Por lo tanto, en las pacientes oncológicas actualmente se administran de manera segura inhibidores de la aromatasas (IA), por ejemplo letrozol, que reducen la concentración sérica de estrógenos en más del 50%. El uso de letrozol no reduce el número de ovocitos maduros obtenidos ni su capacidad de fertilización⁽⁹⁾.

Posterior a la quimioterapia la paciente continuó

su tratamiento adyuvante con endocrinoterapia. Este tratamiento tiene como objetivo disminuir la disponibilidad de estrógenos con el fin de reducir el riesgo de recaída y mejorar la sobrevida global⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

El origen de los estrógenos circulantes en la mujer varía de acuerdo a la etapa de la vida en la que se encuentre. En la mujer premenopáusica la producción estrogénica depende principalmente del ovario y en la mujer postmenopáusica proviene del tejido adiposo (por conversión periférica) y de la glándula suprarrenal.

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno, actúa inhibiendo competitivamente la unión del estrógeno con su receptor específico, modulando los genes regulados por el estrógeno, que influyen en el crecimiento o apoptosis de la célula mamaria. Los inhibidores de la aromatasas (IA) actúan bloqueando la enzima aromatasas, que interviene en el paso final de la síntesis de estrógeno a partir de andrógenos en tejidos periféricos. Así, por lo tanto, disminuyen la concentración circulante de estrógeno.

En pacientes premenopáusicas con CM receptor hormonal positivo el tratamiento de elección es tamoxifeno por 5 años ya que reduce el riesgo de recurrencia y muerte⁽¹⁰⁾. En pacientes premenopáusicas con tumores grandes o axila positiva de inicio, se puede indicar la hormonoterapia extendida por 10 años la cual mejora los resultados⁽¹²⁾.

Los IA administrados en mujeres posmenopáusicas proporcionan una reducción significativa en la tasa de recurrencia versus tamoxifeno⁽¹³⁾. Los IA son ineficaces en mujeres premenopáusicas en ausencia de supresión ovárica porque respuestas fisiológicas compensatorias inducen la producción de estrógenos ováricos. Sin embargo, en mujeres premenopáusicas tratadas con supresión de la función ovárica (o ablación ovárica quirúrgica), los IA pueden utilizarse ya que la respuesta fisiológica compensatoria queda inhibida.

Los ensayos SOFT y TEXT demostraron que en pacientes premenopáusicas que presentan alto riesgo de recurrencia, se logra una mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad asociando a la supresión de la función ovárica un IA en comparación con la asociación con tamoxifeno⁽¹⁴⁾.

Dada la teratogenicidad del tamoxifeno el embarazo se encuentra contraindicado para las mujeres cursando tratamiento. Si bien la endocrinoterapia se utiliza habitualmente durante 5 años ininterrumpidos (o 10 años en pacientes de alto riesgo) en el último tiempo se comenzó a considerar la posibilidad de suspender transitoriamente el tratamiento para permitir la búsqueda de embarazo en las mujeres que así lo deseen. Nuestra paciente

discontinúo la hormonoterapia luego de 18 meses. Esto puede ofrecerse de manera segura a partir de la reciente publicación de los resultados del estudio POSITIVE⁽¹⁵⁾, el cual evaluó la seguridad de suspender la hormonoterapia en pacientes con CM en estadios iniciales. Las pacientes incluidas en el estudio eran menores de 42 años que hubieran completado 18 a 30 meses de tratamiento endocrino. La terapia endocrina puede ser suspendida durante un máximo de 2 años para permitir la búsqueda de embarazo, concepción, parto y lactancia. Posterior a dicho periodo se debe restituir la endocrinoterapia hasta completar los 5 años. Los resultados mostraron que esta estrategia no confirió un mayor riesgo a corto plazo de eventos

de cáncer de mama, incluida la recurrencia a distancia⁽¹⁵⁾.

CONCLUSIÓN

Como conclusión para las pacientes jóvenes con CM es importante derivar oportunamente a asesoramiento genético y realizar interconsulta precoz con medicina reproductiva si la paciente presenta deseo de fertilidad. En estos casos puede suspenderse de manera segura la endocrinoterapia luego de haber realizado al menos 18 meses de tratamiento.

Si bien el enfoque multidisciplinario es importante para el tratamiento de todas las pacientes con CM, resulta imprescindible en las pacientes jóvenes ya que presentan mayores desafíos.

Referencias

1. World Health Organization, Globocan, The Global Cancer Observatory, 2021.
2. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al, The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2012 Dec;48(18):3355-77
3. Sociedad Argentina de Mastología, Alto riesgo para cáncer de mama consenso nacional inter-sociedades, *Revista Argentina de Radiología*, 2017, 81(1): 62-87.
4. Cruzado J, La toma de decisión de los participantes en consejo genético oncológico, *Psicooncología*, 2010;2-3 (7): 341-362.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, 2023.
6. ACOG Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Hereditary breast and ovarian cancer syndrome, 2017.
7. Syed Y, Oncotype DX Breast Recurrence Score ® : A Review of its Use in Early-Stage Breast Cancer, *Mol Diagn Ther*. 2020; 24: 621-63
8. ESMO Clinical Practice Guidelines, Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients, 2023.
9. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al, Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer, *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2424-2429
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011; 378: 771-784.
11. Draganescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia*, 2017 ;112(4):413-417.
12. Azar M, Hormonoterapia extendida. De la teoría a la práctica, *Revista Argentina de Mastología*, 2016; 129 (36): 7-9
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials, *Lancet*. 2015; 386: 1341-1352
14. Francis P , Pagani O , Fleming G, et al, Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer, *N Engl J Med* 2018; 379:122-137
15. Partridge A, Niman S, Ruggeri M ,et al, Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer, *N Engl J Med* 2023; 388:1645-1656.

Frecuencia, morbilidad y equidad: el caso a favor de una mayor investigación sobre la fertilidad masculina

Frequency, morbidity and equity – the case for increased research on male fertility

Kimmins S^{1,2,3}, Anderson RA⁴, Barratt CLR⁵, Behre HM⁶, Cafford SR^{7,8}, De Jonge CJ⁹, Delbes G¹⁰, Eisenberg ML¹¹, Garrido N¹², Houston BJ¹³, Jørgensen N¹⁴, Krausz C¹⁵, Lisper A¹, McLachlan RI^{16,17}, Minhas S¹⁸, Moss T¹⁹, Pacey A²⁰, Priskorn L¹⁴, Schlatt S²¹, Trasler J²², Trasande L²³, Tüttelmann F²⁴, Vazquez-Levin MH²⁵, Veltman JA²⁶, Zhang F²⁷ & O'Bryan MK¹³.

¹ Department of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada. ² The Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada. ³ The Département de Pathologie et Biologie Cellulaire, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada. ⁴ MRC Centre for Reproductive Health, University of Edinburgh, Edinburgh, UK. ⁵ Division of Systems Medicine, School of Medicine, Ninewells Hospital and Medical School, University of Dundee, Dundee, UK. ⁶ Center for Reproductive Medicine and Andrology, University Hospital, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle, Germany. ⁷ Hudson Institute of Medical Research, Melbourne, Victoria, Australia. ⁸ Department of Obstetrics and Gynaecology, The Royal Women's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia. ⁹ Department of Urology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA. ¹⁰ Institut National de la Recherche Scientifique, Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Laval, Quebec, Canada. ¹¹ Department of Urology and Obstetrics and Gynecology, Stanford University, Stanford, CA, USA. ¹² IM Foundation, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain. ¹³ School of BioSciences and Bio21 Institute, The University of Melbourne, Parkville, Melbourne, Australia. ¹⁴ Department of Growth and Reproduction, International Center for Research and Research Training in Endocrine Disruption of Male Reproduction and Child Health, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark. ¹⁵ Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, 'Mario Serio', University of Florence, University Hospital of Careggi Florence, Florence, Italy. ¹⁶ Hudson Institute of Medical Research and the Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Australia. ¹⁷ Monash IVF Group, Richmond, Victoria, Australia. ¹⁸ Department of Surgery and Cancer Imperial, London, UK. ¹⁹ Healthy Male and the Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia. ²⁰ Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, UK. ²¹ Centre for Reproductive Medicine and Andrology, University of Münster, Münster, Germany. ²² Departments of Paediatrics, Human Genetics and Pharmacology & Therapeutics, McGill University and Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada. ²³ Center for the Investigation of Environmental Hazards, Department of Paediatrics, NYU Grossman School of Medicine, New York, NY, USA. ²⁴ Institute of Reproductive Genetics, University of Münster, Münster, Germany. ²⁵ Instituto de Biología y Medicina Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina, Fundación IBYME, Buenos Aires, Argentina. ²⁶ Biosciences Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK. ²⁷ Obstetrics and Gynecology Hospital, Institute of Reproduction and Development, Fudan University, Shanghai, China.

COMENTARIO

Dra. Mónica Hebe Vazquez-Levin

Licenciada y Doctora en Ciencias Químicas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA.

Investigadora Principal CONICET.

Directora del Laboratorio de Estudios de Interacción Celular en Reproducción y Cáncer. Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME). CONICET-FIBYME

Especialista en Andrología por la Sociedad Argentina de Andrología.

Miembro de SAEGRE

Miembro de *Department of Sexual and Reproductive Health and Research (SRH)/ Human Reproduction Programme (HRP) Research Project Review Panel RP2*. Organización Mundial de la Salud.

Miembro de MRHI: *Male Reproductive Health Initiative*.

Miembro de COMMIT: *Core Outcome Measures for Male Infertility*.

Miembro de EGOI: *Experts Group On Inositol*.

Creadora y coordinadora de AndroLATAM, Salud Reproductiva Masculina, red de Latinoamérica de profesionales de la Salud Reproductiva Masculina, asociada a la RedLARA (Red Latinoamericana de Reproducción Asistida).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la infertilidad como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin protección. Su prevalencia global a lo largo de la vida es del 17,5% (~1 de cada 6 personas de la población adulta), lo que muestra la necesidad urgente de aumentar el acceso a servicios de diagnóstico y tratamiento de infertilidad asequibles y de alta calidad. Hasta la mediana edad (de 40 años a 65 años), la incidencia de infertilidad es casi igual en mujeres y hombres, 35% y 30%, respectivamente; en el 20% de los casos intervienen factores combinados, y en el 15% se desconoce su causa. Específicamente, la infertilidad masculina es una patología clínica compleja, que afecta a la persona, su pareja y la descendencia.

El trabajo de Kimmins y colaboradores surge de una propuesta de investigación en infertilidad masculina del MRHI, Iniciativa en Salud Reproductiva Masculina (del inglés *Male Reproductive Health Initiative*)⁽¹⁾, grupo de trabajo de la ESHRE, del que soy

miembro junto con colegas del área de salud reproductiva masculina de todo el mundo, en un esfuerzo por proporcionar claridad al área científico y médica, así como a los gobiernos y al público sobre el estado actual de la investigación y abordajes de la medicina en Andrología, y dónde los recursos futuros podrán utilizarse de forma más eficiente.

Según esta *Recomendación de Expertos* publicada en la revista *Nature Reviews Urology*, en la actualidad la mayoría de los hombres con infertilidad no conocen la etiología de su enfermedad. Además, existe una falta de reconocimiento de la carga de la infertilidad masculina y su potencial como biomarcador de enfermedades sistémicas. La ausencia de tal conocimiento da como resultado que los pacientes generalmente sean tratados como un grupo uniforme, para quien la estrategia es evitar la causalidad utilizando técnicas de Reproducción Médicamente Asistida (RMA). De esta forma, se pierden oportunidades para prevenir la comorbilidad y la carga del tratamiento se traslada a la mujer.

Como parte del trabajo de investigación, se generó un listado de **Trece Preguntas Urgentes que enfrenta la Andrología sobre la Infertilidad Masculina** (Cuadro 1), cada una de las cuales es desarrollada en detalle a lo largo del trabajo. La 1ra pregunta es **¿Qué proporción de hombres son infértiles?** Sorprendentemente, existe poca información sobre la prevalencia de la infertilidad masculina. Los datos más utilizados provienen del análisis de semen, de valor pronóstico limitado. Además, se debe tener en cuenta que la infertilidad es, por definición, una condición de dos personas. Asimismo, el cálculo o predicción de la prevalencia y la incidencia de infertilidad depende de la población examinada (Ej. la incidencia de la infertilidad masculina en parejas heterosexuales en tratamiento con RMA es diferente de aquellas que intentan por primera vez un embarazo de forma natural⁽²⁾).

La 2da pregunta es **¿Cómo se diagnostica la infertilidad masculina?** Un diagnóstico integral de infertilidad incluye a ambos miembros de la pareja. Sin embargo, los médicos tratantes en el entorno de la RMA podrían no ser especialistas en fertilidad masculina, a pesar de las directrices disponibles para la evaluación del varón⁽³⁾. Una evaluación adecuada releva la historia clínica del aparato reproductor, el examen físico, el análisis de semen y otras pruebas de laboratorio (perfil endocrino, genético, imagenología e histología). Estas evaluaciones aportan a identificar causas que afectan la concepción o comorbilidades graves. Además, a partir de las causas identificadas con un examen exhaustivo del hombre, se pueden identificar

factores de riesgo de infertilidad, ej. varicocele y obesidad. Una consideración fundamental al analizar los resultados de un análisis de semen es que la OMS estableció el percentilo 5 más bajo de niveles de toda la población con composición del semen anormal⁽⁴⁾. Como tal, surgen problemas cuando los estudios utilizan de manera simplista los parámetros del semen como criterio de valoración independiente de la fertilidad.

La 3ra pregunta es **¿Qué tratamientos están disponibles y cuáles se necesitan para la infertilidad masculina?** Las terapias basadas en evidencia para restaurar la fertilidad natural son escasas. Aunque a menudo se describen como tratamientos para la infertilidad masculina, la mayoría de las estrategias de RMA no abordan la patología subyacente; en la mayor parte de los tratamientos, la carga recae sobre la mujer. Hay disponible una gran cantidad de estrategias empíricas para la infertilidad masculina, pero su justificación y evidencias son limitadas o inexistentes (ej. administración de hormonas exógenas y antioxidantes⁽⁵⁾). Se necesita avanzar hacia el diagnóstico preciso de la infertilidad masculina; diferentes tipos de infertilidad requerirán estrategias de tratamiento de medicina personalizada. Además, existe una gran oportunidad para la farmacogenómica en la definición de subgrupos de infertilidad masculina actualmente "idiopática", que podrían ser susceptibles de tratamiento farmacológico.

La 4ta pregunta es **¿Cuáles son las causas genéticas de la infertilidad masculina?** Los factores genéticos tienen un papel importante en la etiología de la infertilidad masculina. Causas genéticas aceptadas incluyen cariotipos variantes (47,XXY para Síndrome de Klinefelter) y deleciones genómicas submicroscópicas en el cromosoma Y (Yq)⁽⁶⁾. Con los avances de las tecnologías genómicas se han identificado mutaciones en cientos de nuevos genes candidatos⁽⁷⁾. Sin embargo, el 60-70% de los pacientes infértiles siguen sin poder ser diagnosticados. Descubrir las etiologías faltantes requiere que los investigadores resuelvan una serie de desafíos sustanciales, incluidos la heterogeneidad genética, las variantes no codificantes y regiones complejas en el genoma e interacciones gen-ambiente, y la existencia de causas dominantes de infertilidad masculina.

La 5ta pregunta cuestiona si **¿Los factores ambientales y de estilo de vida afectan la fertilidad masculina? Y ¿Qué se necesita para prevenir y reducir sus impactos?** Al respecto, los seres humanos estamos expuestos a muchos factores que pueden ser perjudiciales para la salud reproductiva,

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

comenzando en el útero y durante toda la vida. Estos factores incluyen una dieta subóptima, pesticidas, cosméticos, plásticos, medicamentos, alcohol y tabaco, y cannabis, entre otros. Si bien su impacto es difícil de verificar en muchos casos, existen evidencias sobre su rol deletéreo. La exposición a sustancias químicas que alteran el sistema endocrino (compuestos que alteran las hormonas del propio cuerpo), así como compuestos utilizados como plastificantes, pesticidas para agricultura, industria o por contaminación ambiental ha demostrado tener efectos adversos sobre la fertilidad. Además, los hombres tienen poco control sobre el uso de drogas recreativas, el estrés, la dieta y algunas prácticas de actividad física, que podrían afectar la fertilidad masculina y potencialmente la salud de sus hijos, y son factores modificables⁽⁸⁾. Desafortunadamente, los ensayos en humanos que examinan estos factores muchas veces están mal diseñados y controlados, y utilizan una amplia gama de variables como punto final; como ejemplo, a menudo no incluyen indicadores como tasas de embarazo y nacidos vivos. A futuro se presentan desafíos considerables con los gobiernos y las agencias reguladoras y de financiación, entre ellos implementar restricciones de uso, reemplazo o prohibiciones de productos químicos que comprometen la fertilidad masculina.

La 6ta pregunta es **¿Está disminuyendo la fertilidad masculina?** Los indicios sugieren que la salud reproductiva y fertilidad masculina en general han disminuido, incluyendo una disminución en la calidad seminal y un aumento del cáncer testicular y malformaciones urogenitales congénitas (ej. criptorquidia e hipospadias)⁽⁹⁾. Es de esperar que, a medida que mejore la intervención, será necesario hacer estudios prospectivos longitudinales para documentar la situación actual y evaluar las causas de la disminución de la fertilidad masculina. Estos estudios deben incluir a hombres de zonas geográficamente diversas y tener en cuenta los patrones de migración de la población humana.

La 7ma pregunta es **¿Cuál es la carga económica de la infertilidad masculina?** El sistema de atención de salud es costoso, y los gobiernos serán obligados a tomar decisiones sobre qué tratamientos deberían financiarse y qué prioridades de investigación deberían apoyarse. Por lo tanto, un desafío fundamental es determinar los efectos económicos de la mala salud reproductiva masculina en la salud general. Para abordar esta vacancia, es importante la evaluación relacionada con la modelización de la Carga Global de Enfermedades⁽¹⁰⁾.

La 8va pregunta es **¿Los hombres con infertilidad tienen una carga de enfermedad mayor que los hombres fértiles? ¿Y mueren más**

jóvenes? Al respecto, cada vez hay más pruebas que indican que la infertilidad masculina es un indicador de mala salud general y/o estilo de vida y podría ser predictivo de enfermedades futuras. Los resultados de los estudios han revelado una mayor incidencia de cáncer (ej. testículo, próstata, melanoma y linfoma), enfermedades metabólicas (diabetes, hipertensión) y cardiovasculares en hombres infértiles que en los fértiles u hombres con calidad del semen dentro de rangos normales⁽¹¹⁾, si bien los mecanismos que vinculan la fertilidad masculina y la salud siguen sin conocerse.

La 9na pregunta refiere a si **¿Es posible lograr un almacenamiento robusto y restauración de gametas? ¿Protocolos para niños y hombres antes de otras intervenciones médicas?** El almacenamiento de células tiene como objetivo preservar la fertilidad para su restauración, y evitar las consecuencias de situaciones de pérdidas de fertilidad predecibles o impredecibles. Las pérdidas predecibles incluyen pacientes recibiendo quimioterapia y/o radioterapia u hombres sometidos a orquiectomía durante las etapas finales de la reasignación de género^(12,13). Otro aspecto a considerar es la criopreservación prevasectomía, que permitiría a los hombres usar posteriormente su semen congelado si eventualmente desearan concebir y así evitar una operación de reversión o un TESE (extracción espermática de testículo) seguido de una FIV (fecundación in vitro) o ICSI (inyección intracitoplasmática del espermatozoide)⁽¹⁴⁾. Finalmente, es importante mencionar las estrategias basadas en células madre espermatogoniales testiculares, dado que son células diana para la preservación de la fertilidad en pacientes con riesgo de perder su fertilidad debido a tratamientos gonadotóxicos⁽¹⁵⁾.

La 10ma pregunta es **¿Los cambios en los procesos epigenéticos conducen a la infertilidad masculina? ¿Tiene consecuencias intergeneracionales?** Los cambios en la epigenética están asociados con numerosas enfermedades humanas, incluyendo cáncer, diabetes⁽¹⁶⁾. Las alteraciones del epigenoma de los espermatozoides están asociadas con la infertilidad humana y podría tener consecuencias negativas para la descendencia concebida de forma natural o mediante técnicas de RMA. El estudio de esta área es crucial, ya que una mejor comprensión de los factores ambientales nocivos y sus mecanismos asociados ofrecerán la oportunidad de evitar, y potencialmente revertir, la infertilidad.

La 11ava pregunta es **¿Cuáles son los resultados de salud a largo plazo para los niños nacidos de hombres con fertilidad comprometida? ¿Estas consecuencias varían con la concepción,**

si es natural o asistida? Las consecuencias de la RMA a largo plazo para la salud hasta la edad adulta siguen siendo desconocidas. Además, pocos estudios han considerado la contribución relativa de la infertilidad de los padres y el procedimiento de RMA a resultados de salud de la descendencia o los efectos de la infertilidad paterna. La preocupación por los niños nacidos como resultado de técnicas de RMA incluyen la posible herencia intergeneracional de infertilidad más allá de los ejemplos genéticos (Cuadro 1, preguntas 3 y 4) y los efectos de la RMA sobre la epigenética de la descendencia. En términos de resultados de salud a corto plazo, se ha descrito que los niños concebidos utilizando FIV o ICSI tienen un mayor riesgo de resultados perinatales adversos, malformaciones congénitas y trastornos de impronta en comparación con niños concebidos naturalmente⁽¹⁷⁾.

La 12ava pregunta es **¿Podemos desarrollar métodos anticonceptivos masculinos adicionales?** La farmacología desde la década del 50 ha dado lugar a una amplia y creciente gama de métodos anticonceptivos hormonales altamente eficaces para las mujeres, con sistemas intrauterinos hormonales, orales e implantológicos de progestágenos. Este progreso contrasta marcadamente con la ausencia de nuevos métodos anticonceptivos para hombres, a pesar del desarrollo de enfoques hormonales para la anticoncepción masculina que tiene una historia comparativamente larga⁽¹⁸⁾. El único método masculino reversible disponible comercialmente, los condones, son una opción invaluable tanto para la anticoncepción como para la prevención de infecciones de transmisión sexual, y en términos de “uso continuo” puede considerarse el método anticonceptivo más utilizado que existe. Una población considerable de hombres acogería con agrado y utilizaría métodos novedosos, y las mujeres apoyarían y darían la bienvenida a su pareja en el uso de un método anticonceptivo masculino.

Finalmente, la 13ava pregunta aborda **¿Cómo la Andrología puede comunicarse con el público, los profesionales de salud y las agencias de financiación?** Los hombres, a menudo no son conscientes de su futura fertilidad y su papel como padre⁽¹⁹⁾. Los comportamientos que ponen en riesgo la reproducción futura (ej. fumar, prácticas sexuales que aumentan el riesgo de contraer infecciones de

transmisión sexual y aumento de la edad de paternidad) son evidentes en ambos sexos⁽²⁰⁾. Los servicios de salud pueden mejorar la satisfacción de las necesidades de los hombres de maneras diversas, pero el propio comportamiento de los hombres debe cambiar para optimizar su fertilidad.

Para avanzar en la comprensión de la reproducción masculina y responder a las urgencias en Andrología presentadas anteriormente, los profesionales y centros de salud deberían establecer programas para coleccionar e integrar los datos de sus estudios y realizar estudios longitudinales y multinacionales que permitan una visión integrada de las consecuencias de la genética, la epigenética y los factores ambientales sobre la fertilidad del hombre y la salud de la descendencia. Asimismo, es necesario promover la restauración de la fertilidad siempre que sea posible y/o el uso de estrategias de RMA disponibles menos invasivas. Para lograrlo, se deberán establecer protocolos probados rigurosamente y avanzar hacia una medicina personalizada. Asimismo, será necesario profundizar la educación del equipo profesional, el público y los gobiernos sobre la frecuencia de la infertilidad y las consecuencias. En cuanto a las opciones de salud reproductiva para los hombres, incluidos los anticonceptivos masculinos, deberán ampliarse y lograr mayores oportunidades de inversión en el tema. Como parte del trabajo, se presenta una lista de **Diez Recomendaciones** (Cuadro 2) al respecto de cómo abordar los desafíos en la temática.

Teniendo en cuenta los desafíos presentados y las recomendaciones, el trabajo además incluye un listado de **Consideraciones para la salud y fertilidad del hombre a lo largo de su vida** (Cuadro 3), estratificado en 7 etapas a lo largo de la vida, desde la concepción hasta el nacimiento, infancias, adolescencias, adultos jóvenes, futuros padres, edad media y hombre mayores.

Luego del extenso trabajo multidisciplinario de revisión bibliográfica, los expertos concluyen que con el éxito en la investigación que conduzca a **mejores diagnósticos y tratamientos de los trastornos reproductivos masculinos**, y la implementación en **prácticas globales estandarizadas de atención sanitaria**, los hombres, sus parejas y las futuras generaciones vivirán vidas largas y saludables.

Cuadro 1. Trece Preguntas Urgentes en Andrología

1. ¿Qué **proporción** de hombres son **infértiles**?
2. ¿Cómo se **diagnostica** la infertilidad masculina?
3. ¿Qué **tratamientos** están **disponibles** y cuáles se necesitan para la infertilidad masculina?
4. ¿Cuáles son las **causas genéticas** de la infertilidad masculina?
5. Los **factores ambientales** y de estilo de vida afectan la fertilidad masculina? ¿Qué se necesita para prevenir y reducir sus impactos?
6. Está **disminuyendo** la **fertilidad** masculina?
7. ¿Cuál es la **carga económica** de la infertilidad masculina?
8. ¿Los hombres con **infertilidad** tienen una **carga de enfermedad mayor** que los hombres fértiles? ¿Y mueren más jóvenes?
9. ¿Es posible lograr un **almacenamiento** robusto y **restauración de gametas**? ¿Protocolos para niños y hombres antes de otras intervenciones médicas?
10. Los cambios en los **procesos epigenéticos** conducen a la infertilidad masculina? ¿Tiene consecuencias intergeneracionales?
11. ¿Cuáles son los resultados de **salud** a largo plazo para los **niños nacidos** de hombres con fertilidad comprometida? ¿Estas consecuencias varían con la concepción, si es natural o asistida?
12. ¿Podemos desarrollar **métodos anticonceptivos** masculinos adicionales?
13. ¿Cómo la **Andrología** puede comunicarse con el **público, los profesionales de salud y las agencias de financiación**?

Cuadro 2. Diez Recomendaciones

1. Los gobiernos, sistemas de atención médica, compañías de seguros y el público deben reconocer a la **infertilidad masculina como una afección médica común y grave**. Los pacientes tienen derecho a diagnósticos y tratamientos específicos.
2. Se debe establecer una **red global de registros y biobancos con información clínica y de estilo de vida** estandarizada, así como tejidos de hombres fértiles e infértiles, sus parejas e hijos. Y **vincular esta información a sistemas nacionales de datos sanitarios**.
3. Se deben implementar protocolos e incentivos para estandarizar la **recopilación de datos clínicos y de estilo de vida**.
4. Se deben **financiar investigaciones colaborativas internacionales** para comprender las interacciones e impactos de los **factores genéticos, de estilo de vida y ambientales** sobre la fertilidad masculina.
5. Se debe integrar la **secuenciación genómica** en el diagnóstico de la infertilidad masculina.
6. Se deben desarrollar **pruebas diagnósticas** adicionales para mejorar el diagnóstico de la infertilidad masculina.
7. Se debe probar rigurosamente el impacto de **tóxicos ambientales /ocupacionales** que alteran el sistema endocrino reproductivo y la fertilidad masculina, implementar regulaciones y desarrollar alternativas seguras.
8. Se deben evaluar **nuevos tratamientos clínicos** de Reproducción Médica Asistida (RMA) a través de ensayos clínicos de alta calidad antes de su integración en la práctica clínica.
9. Se deben implementar **campañas de educación pública** para promover el debate sobre la infertilidad masculina y la participación en la búsqueda de atención médica.
10. Se debe ofrecer **capacitación a trabajadores de la salud** para promover la salud reproductiva masculina a lo largo de toda la vida.

Cuadro 3. Consideraciones para la salud y fertilidad del hombre a lo largo de su vida

1. **Desde concepción hasta nacimiento:** Período fetal y reprogramación epigenética. Susceptible a perturbaciones: ej. dieta materna o exposición a disruptores endócrinos.
2. **Infancias:** Período de crecimiento testicular. Susceptible a factores como obesidad y cáncer (tratamientos gonadotóxicos -> infertilidad).
3. **Adolescencias:** Período de inicio de espermatogénesis. Educación para la salud.
4. **Adultos jóvenes:** Período de crecimiento testicular. Impacto de obesidad, consumo de cannabis, tabaquismo y alcohol sobre fertilidad.
5. **Futuros Padres:** Factores de estilos de vida (dieta, medicinas, drogas recreativas, alcohol, jaccuzzi). Riesgos ocupacionales y exposición a tóxicos.
6. **Edad Media (40 años):** Los hombres tienen un reloj biológico y la fertilidad disminuye con 40 años. Fertilidad reducida asociada con comorbilidades.
7. **Hombres mayores:** Embarazos de padres mayores de 50 años alto riesgo de aborto espontáneo y complicaciones obstétricas. Hijos con mayor riesgo de autismo y esquizofrenia.

Referencias

1. <https://www.eshre.eu/Specialty-groups/Special-Interest-Groups/Andrology/MRHI>
2. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, Oates RD, van der Poel S, St John B, Sigman M, Sokol R, Tournaye H. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update.* 2017;23:660-80.
3. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, Mulhall JP, Niederberger C, Sandlow JL, Sokol RZ, Spandorfer SD, Tanrikut C, Treadwell JR, Oristaglio JT, Zini A. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I. *J Urol.* 2021;205:36-43. PART II. *J Urol.* 2021;205:44-51.
4. WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen 5th edn (World Health Organization, 2010).
5. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, Krausz C, Giwercman A. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology.* 2018;6:513-24.
6. Tüttelmann F, Ruckert C, Röpke A. Disorders of spermatogenesis: Perspectives for novel genetic diagnostics after 20 years of unchanged routine. *Med Genet.* 2018;30:12-20.
7. Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, Friedrich C, Conrad DF, Aston KI, Krausz C, Tüttelmann F, O'Bryan MK, Veltman JA, Oud MS. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update.* 2021;28:15-29.
8. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30:293-342.
9. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, Jensen TK, Jørgensen N, Swan SH, Sapra KJ, Ziebe S, Priskorn L, Juul A. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev.* 2016;96:55-97.
10. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease. IHME <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd> (2023).
11. Del Giudice F, Kasman AM, De Berardinis E, Busetto GM, Belladelli F, Eisenberg ML. Association between male infertility and male-specific malignancies: systematic review and meta-analysis of population-based retrospective cohort studies. *Fertil Steril.* 2020;114:984-96.
12. Meseguer M, Molina N, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A, Garrido N. Sperm cryopreservation in oncological patients: a 14-year follow-up study. *Fertil Steril.* 2006;85:640-5.
13. Cooper HC, Long J, Aye T. Fertility preservation in transgender and non-binary adolescents and young adults. *PLoS One.* 2022;17:e0265043.
14. Hervás I, Valls L, Rivera-Egea R, Juliá MG, Navarro-Gomezlechón A, Garrido N, Martínez-Jabaloyas JM. TESE-ICSI outcomes per couple in vasectomized males are negatively affected by time since the intervention, but not other comorbidities. *Reprod Biomed Online.* 2021;43:708-17.
15. Goossens E, Jahnukainen K, Mitchell RT, van Pelt A, Pennings G, Rives N, Poels J, Wyns C, Lane S, Rodriguez-Wallberg KA, Rives A, Valli-Pulaski H, Steimer S, Kliesch S, Braye A, Andres MM, Medrano J, Ramos L, Kristensen SG, Andersen CY, Bjarnason R, Orwig KE, Neuhaus N, Stukenborg JB. Fertility preservation in boys: recent developments and new insights †. *Hum Reprod Open.* 2020;2020:hoaa016.
16. Lismar A, Kimmins S. Emerging evidence that the mammalian sperm epigenome serves as a template for embryo development. *Nat Commun.* 2023;14:2142.
17. Chen W, Peng Y, Ma X, Kong S, Tan S, Wei Y, Zhao Y, Zhang W, Wang Y, Yan L, Qiao J. Integrated multi-omics reveal epigenomic disturbance of assisted reproductive technologies in human offspring. *EBioMedicine.* 2020;61:103076.
18. Reynolds-Wright JJ, Cameron NJ, Anderson RA. Will Men Use Novel Male Contraceptive Methods and Will Women Trust Them? A Systematic Review. *J Sex Res.* 2021;58:838-49.
19. De Jonge CJ, Gellatly SA, Vazquez-Levin MH, Barratt CLR, Rautakallio-Hokkanen S. Male Attitudes towards Infertility: Results from a Global Questionnaire. *World J Mens Health.* 2023;41:204-14.
20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2018;110:611-8.

Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Tiroidea Durante el Embarazo y el Posparto: Directrices Revisadas de la Asociación Coreana de Tiroides de 2023

Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum: 2023 Revised Korean Thyroid Association Guidelines

Hwa Young Ahn¹, Ka Hee Yi².

¹ Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine;

² Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, Korea.

Endocrinol Metab 2023;38:289-294

ABSTRACT

Thyroid hormone plays a critical role in fetal growth and development, and thyroid dysfunction during pregnancy is associated with several adverse outcomes, such as miscarriage and preterm birth. In this review, we introduce and explain three major changes in the revised Korean Thyroid Association (KTA) guidelines for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy: first, the normal range of thyroid-stimulating hormone (TSH) during pregnancy; second, the treatment of subclinical hypothyroidism; and third, the management of euthyroid pregnant women with positive thyroid autoantibodies. The revised KTA guidelines adopt 4.0 mIU/L as the upper limit of TSH in the first trimester. A TSH level between 4.0 and 10.0 mIU/L, combined with free thyroxine (T4) within the normal range, is defined as subclinical hypothyroidism, and a TSH level over 10 mIU/L is defined as overt hypothyroidism regardless of the free T4 level. Levothyroxine treatment is recommended when the TSH level is higher than 4 mIU/L in subclinical hypothyroidism, regardless of thyroid peroxidase antibody positivity. However, thyroid hormone therapy to prevent miscarriage is not recommended in thyroid autoantibody-positive women with normal thyroid function.

Keywords: Pregnancy; Hypothyroidism; Anti-thyroid autoantibodies

RESUMEN

La hormona tiroidea desempeña un papel fundamental en el crecimiento y desarrollo fetal, y la disfunción tiroidea durante el embarazo se asocia con varios resultados adversos, como el aborto espontáneo y el parto prematuro. En esta revisión, presentamos y explicamos tres cambios importantes en las directrices revisadas de la Asociación Coreana de Tiroides (KTA) para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tiroidea durante el embarazo: en primer lugar, el rango normal de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) durante el embarazo; segundo, el tratamiento del hipotiroidismo subclínico; y tercero, el manejo de mujeres embarazadas eutiroideas con autoanticuerpos tiroideos positivos. Las directrices revisadas de la KTA adoptan 4,0 mUI/L como límite superior de TSH en el primer trimestre. Un nivel de TSH entre 4,0 y 10,0 mUI/L, combinado con tiroxina libre (T4) dentro del rango normal, se define como hipotiroidismo subclínico, y un nivel de TSH superior a 10 mUI/L se define como hipotiroidismo manifiesto, independientemente del nivel de T4 libre. El tratamiento con levotiroxina se recomienda cuando el nivel de TSH es superior a 4 mUI/L en el hipotiroidismo subclínico, independientemente de la positividad de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea. Sin embargo, no se recomienda la terapia con hormonas tiroideas para prevenir el aborto espontáneo en mujeres con autoanticuerpos tiroideos positivos y función tiroidea normal.

Palabras clave: Embarazo; Hipotiroidismo; Autoanticuerpos antitiroideos

Reglamento de Publicaciones Revista SAEGRE

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

Generalidades

Se podrán enviar artículos para publicar en las siguientes secciones:

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

Formato del artículo

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

Envío de artículos

El artículo debe enviarse por intermedio de la plataforma virtual.

Todos los artículos enviados deberán incluir en la primera página:

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

Ejemplo:

Artículo Original

Estados Hiperprolactinémicos: Correlación Bioquímica, Clínica y Etiológica

Hyperprolactinemic States: Biochemical, Clinical and Etiological Correlation

Masmud Florencia², Petroni Jorgelina², Lopardi Mónica², Belingeri Soledad¹

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

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

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

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

Resumen/Abstract: debe incluirse un resumen en español y en inglés, con una extensión máxima de 250 palabras, sin tablas o figuras.

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

Ejemplo:

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

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

Trabajos originales de investigación

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

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

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

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

Casos clínicos

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

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

Actualizaciones y Revisiones

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

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

Análisis Crítico de la bibliografía

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

Máximo total de 3000 palabras por experto invitado.

Referencias bibliográficas

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

Máximo 50 referencias por artículo.

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

Numerar las referencias bibliográficas en forma consecutiva, en el orden en que fueron mencionadas por primera vez en el texto y entre paréntesis (Ejemplos: Texto (1), Texto (1-3), que identifica las citas 1 a la 3, Texto (1,4), que identifica las citas 1 y 4, Texto (1, 5-7) que identifica las citas 1 y 5 a 7).

En cada una de ellas deben figurar todos los autores si el trabajo tuviera hasta 6 autores. Si el trabajo tuviera más de 6 autores debe colocarse "et al."

Las referencias bibliográficas que aparecen por primera vez en tablas y figuras deben ser numeradas en el orden que sigue el texto en donde se menciona el texto o la figura.

Las observaciones personales no publicadas o comunicaciones personales no podrán ser utilizadas como referencias.

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

Formato de referencias bibliográficas "Vancouver". Ejemplos:

• Artículos de Revistas

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

• Libros

2. Colson JH, Armour WJ. *Sports injuries and their treatment*, 2nd ed. rev. London: S. Paul; 1986:478.
3. Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. En: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of dis-*

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

Abreviaturas y símbolos

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

Tablas, Figuras y Epígrafes

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

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

• **Figuras (Ilustraciones, imágenes) y Epígrafes**

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

Deben cargarse en la plataforma digital de la revista.

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

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

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

El material ilustrativo y tablas debe ser original.

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



REVISTA SAEGRE

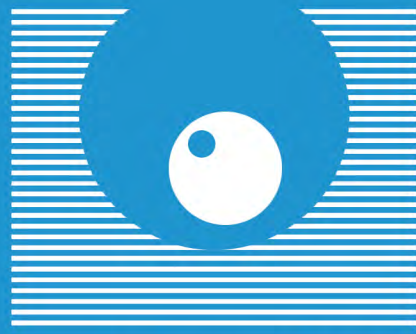
www.revistasaege.com.ar

ISSN 2469-0252 (en línea)

Entidad editora
SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y
REPRODUCTIVA

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

www.saege.org.ar – saege@saege.org.ar



SAEGRE

REVISTA SAEGRE

Entidad editora

**Sociedad Argentina de Endocrinología
Ginecológica y Reproductiva**