

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



El trabajo interdisciplinario permite el abordaje integral de cada paciente, obteniendo diagnósticos precisos y mejores resultados terapéuticos, aún en los casos más complejos.

Contenidos de este número:

ARTÍCULO ORIGINAL

- Hiperandrogenismo en la Post Menopausia: Experiencia de un Centro Hospitalario
Genovesi E, Cazado E, Arévalo de Cross G, Bruno OD, Gomez RM, Danilowicz K, Mocarbel Y.

REVISIÓN

- Oncofertilidad Femenina: estrategias actuales y futuras
Vitale Francisco

CASO CLÍNICO

- Hipercalcemia Maligna
Belingeri MS, Vazquez GS

ANÁLISIS CRÍTICO DE LA LITERATURA POR EXPERTOS

- Impacto de las terapias para la atrofia vulvovaginal en la calidad de vida de mujeres posmenopausicas en el estudio Creta medida mediante la escala Cervantes
Orrigo Carolina

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- Fertilidad II: los caminos de la vida en un compendio de alcance internacional
Rotella Martin

COMISIÓN DIRECTIVA 2024

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

Vicepresidente: **Prof. Dr. Manuel Nölting**

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.

Secretaria:

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

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

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.

Editor propietario:

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - SAEGRE

Domicilio:

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

Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor:

Exp. N° 14961376. ISSN 1515-8845 (impresa)

ISSN 2469-0252 (en línea)

Periodicidad:

Semestral

Cuerpo editorial:

Producción y Comercialización:

SAEGRE

Diseño gráfico:

Glicela Díaz

Año 31 • Volumen XXXI • N° 2 • Julio - diciembre de 2024

Tapa



El trabajo interdisciplinario permite el abordaje integral de cada paciente, obteniendo diagnósticos precisos y mejores resultados terapéuticos, aún en los casos más complejos.

Fotografía gentileza Lourdes Lado.



SAEGRE

Excelencia Académica

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 Nöling, 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 Nöling

AUTORIDADES SAEGRE

Comisión Directiva

Presidente

Prof. Dr. Natalio Kuperman

Vicepresidente

Prof. Dr. Manuel Nöling

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. Corolina Yulán

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

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

Publicación indizada en:



Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

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

Email: saegre@saegre.org.ar. Sitio web: www.saegre.org.ar



Esta 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

- Hiperandrogenismo en la Post Menopausia: Experiencia de un Centro Hospitalario 7
Genovesi E, Cazado E, Aréballo de Cross G, Bruno OD, Gomez RM, Danilowicz K, Mocarbel Y.

REVISIÓN

- Oncofertilidad Femenina: estrategias actuales y futuras 14
Vitale Francisco

CASO CLÍNICO

- Hipercalcemia Maligna 24
Belingeri MS, Vazquez GS

ANÁLISIS CRÍTICO DE LA LITERATURA POR EXPERTOS

- Impacto de las terapias para la atrofia vulvovaginal en la calidad de vida de mujeres posmenopausicas en el estudio CRETA medida mediante la escala Cervantes 30
Orrigo Carolina

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- Fertilidad II: los caminos de la vida en un compendio de alcance internacional 33
Rotella Martin

INDEX

ORIGINAL ARTICLE

- *Hyperandrogenism in postmenopausal women: a single center experience* 7
Genovesi E, Cazado E, Aréballo de Cross G, Bruno OD, Gomez RM, Danilowicz K, Mocarbel Y.

REVIEW

- *Female oncofertility: current and future strategies* 14
Vitale Francisco

CASE REPORTS

- *Malignant Hypercalcemia* 24
Belingeri MS, Vazquez GS

CRITICAL ANALYSIS OF SELECTED ARTICLES: EXPERTS OPINIONS

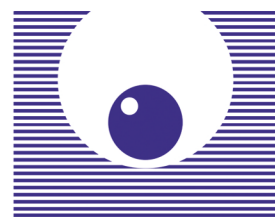
- *Impact of vulvovaginal atrophy therapies on postmenopausal women's quality of life in the CRETA study measured by the Cervantes scale* 30
Orrigo Carolina

NOVEL ARTICLE

- *Fertility II* 33
The paths of life in a compendium of international scope
Rotella Martin



BENEFICIOS EXCLUSIVOS



SAEGRE
Excelencia Académica

www.saegre.org.ar

- ✓ Descuentos en los cursos de formación continua.
- ✓ Acceso a publicaciones de expertos.
- ✓ Acceso a los Ateneos, Highlights y Webinars.
- ✓ Zona exclusiva socios.
- ✓ Descuentos en los cursos SAEGRE

APROVECHÁ LAS VENTAJAS DE ASOCIARTE AHORA

Seguinos en nuestras redes



Hiperandrogenismo en la posmenopausia: experiencia de un centro hospitalario

Hyperandrogenism in postmenopausal women: a single center experience

Genovesi E¹; Cazado E²; Arébalo de Cross G¹; Bruno OD^{1†}; Gomez RM^{1†}; Danilowicz K¹; Mocarbel YA¹

¹ División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

² Servicio de Endocrinología, Hospital General de Agudos J. M. Penna, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Email: genovesielbio@gmail.com - Dirección postal: Av. Córdoba 2351, Ciudad de Buenos Aires

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

Resumen: La literatura, en cuanto al hiperandrogenismo en la posmenopausia, es escasa y está limitada fundamentalmente a reportes de casos. En este trabajo revisamos los aspectos clínicos, hormonales, radiológicos y de evolución posterior al tratamiento en 12 pacientes con esta condición. La alopecia androgénica fue la manifestación clínica más frecuente; la causa tumoral ovárica fue la más prevalente. La mediana de testosterona fue de 5,1 ng/dl (0,5-8,9) sin diferencias significativas entre el subgrupo tumoral vs no tumoral. La ecografía transvaginal permitió localizar la lesión ovárica en el 71,4% mientras que la tomografía computada de abdomen en el 100% cuando la fuente de andrógenos fue adrenal. El 83,3% (10/12) de los pacientes normalizaron los valores de testosterona total luego del tratamiento instaurado. En conclusión, una sospecha clínica inicial acompañada de un uso adecuado de los métodos diagnósticos permite arribar a la resolución oportuna de esta patología y sus complicaciones.

Palabras clave: hiperandrogenismo; posmenopausia; virilización; testosterona; alopecia; clitoromegalia.

Summary: *The literature on hyperandrogenism in postmenopausal women is scarce and primarily limited to case reports. In this study, we reviewed the clinical, hormonal, radiological, and post-treatment evolution aspects in 12 patients with this condition. Androgenic alopecia was the most common clinical manifestation and ovarian tumorous cause was the most prevalent. The median testosterone level was 5.1 ng/dl (0.5-8.9) with no significant differences between the tumorous and non-tumorous subgroups. Transvaginal ultrasound allowed for the localization of ovarian lesions in 71.4% of cases, while abdominal computed tomography identified the adrenal source of androgens in 100% of cases. Eighty-three percent (10/12) of patients normalized their total plasmatic testosterone after treatment was initiated. In conclusion, an initial clinical suspicion coupled with the appropriate use of diagnostic methods allows for the timely resolution of this pathology and its complications.*

Keywords: hyperandrogenism; postmenopause; virilization; testosterone; alopecia; clitoromegaly

INTRODUCCIÓN

El hiperandrogenismo en la posmenopausia (HAP) es una entidad infrecuente caracterizada por la presencia de andrógenos circulantes elevados, de origen ovárico y/o adrenal, que dan lugar a una constelación de signos y síntomas que incluyen grados variables de hirsutismo asociados o no a signos de virilización como alopecia androgénica, clitoromegalia o cambios en la voz⁽¹⁾. La diferenciación diagnóstica entre causas tumorales y no tumorales es fundamental dado que, particularmente los tumores adrenales secretores de andrógenos, suelen tener un comportamiento más agresivo, con mayor morbimortalidad^(2,3). Los objetivos del presente trabajo son:

- 1) Describir las características clínicas, bioquímicas, radiológicas y etiológicas de mujeres con HAP.
- 2) Correlacionar niveles de testosterona total y la etiología tumoral versus no tumoral del HAP.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de 12 historias clínicas de mujeres en menopausia que concurren al servicio de endocrinología de nuestro hospital con diagnóstico de HAP. Se definió menopausia como amenorrea mayor a 1 año y/o niveles de hormona folículo estimulante (FSH) > 40 mUI/ml en dos ocasiones. El hiperandrogenismo se definió por la presencia de signos clínicos de hirsutismo y/o virilización y/o testosterona total > 0,8 ng/dl. Se analizaron edad al diagnóstico, motivo de consulta, tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico y la presencia de: hirsutismo definido por escala de Ferriman y Gallway > 8, alopecia androgénica, clitoromegalia y cambios en la voz. Se determinó testosterona total (TT), FSH, hormona luteinizante (LH) y estradiol (E₂). Se completó la evaluación mediante ecografía transvaginal con doppler (ecoTV), tomografía computada (TC) y/o resonancia magnética de abdomen y pelvis con y sin contraste. En todos los casos se describió la evolución bioquímica posterior al tratamiento cuando este fue instaurado. Se realizó análisis estadístico mediante Test de Fisher definiendo una $P < 0,05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

El grupo analizado (n=12) presentó una media de edad al diagnóstico de 62,5 años (50-81). La mediana de tiempo evolutivo de inicio de los síntomas hasta el diagnóstico del HAP (n=7) fue de 18 meses (2-156). La causa del HAP fue tumoral en el 66,7% (8/12): tumor de células de Leydig (3/8), tumor de células de Sertoli-Leydig (1/8), tumor de células del hilio (1/8), carcinoma adrenal (1/8), adenoma adrenal cosecretor de andrógenos y cortisol (1/8) y adenoma adrenal secretor de andrógenos (1/8). La causa no tumoral representó el 33,3% (4/12): hipertecosis ovárica (2/4) e hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC) (2/4). Al analizar la cohorte según la fuente productora de andrógenos la localización ovárica representó el 58,3% (7/12) y la adrenal el 41,7% (5/12). Los motivos de consulta fueron alopecia androgénica e hirsutismo (n=5), alopecia androgénica aislada (n=5), virilización asociada a fenotipo Cushing (n=1), incidentaloma suprarrenal (n=1) e hiperandrogenismo bioquímico (n=1). La virilización estuvo presente en el 91,7% (11/12) de las pacientes: alopecia androgénica 72,7% (8/11) (FIGURA 1), cambios en la voz 41,7% (5/12) y clitoromegalia 62,5% (5/8).

El análisis bioquímico evidenció una mediana de TT de 5,1 ng/dl (0,5-8,9). Cuando se agrupó a las pacientes según etiología, el subgrupo de HAP tumoral presentó una mediana de TT de 4,1 ng/dl (1,31-8,9) vs subgrupo no tumoral de 1,14 ng/dl (0,5-1,97) ($P=0,06$) (FIGURA 2a). La mediana de E₂ entre ambos grupos fue similar con un valor de 38 pg/ml (27-352) para el subgrupo tumoral y de 37 pg/ml (19,5-52) para el subgrupo no tumoral ($P=0,44$) (FIGURA 2b). En cuanto a las gonadotropinas la mediana de FSH fue menor en el grupo tumoral 44 mUI/ml (0,1-96,7) que en el no tumoral 54,7 mUI/ml (26,1-83,3) ($P=0,5$) (FIGURA 2c). Similar comportamiento presentó la LH cuya mediana fue menor en el grupo tumoral 15,6 mUI/ml (0,1-54,8) al compararlo con el grupo no tumoral 25,5 mUI/ml (15,9-25,5) ($P=0,5$) (FIGURA 2d). Respecto a los métodos por imágenes en el subgrupo de HAP ovárico la ecoTV localizó lesión en el 71,4% (5/7) resultando prevalentemente en patología unilateral

57% (4/7). El diámetro mayor de tumor ovárico fue de 18 cm (0,17-18). En cuanto al HAP adrenal la TC abdominal localizó la lesión en el 100% (5/5) siendo unilateral cuando correspondió a los casos no asociados a HSCNC. El diámetro mayor de tumor adrenal hallado fue de 6 cm (1-6cm). Luego de ins-

taurado el tratamiento, quirúrgico o farmacológico, el 83,3% (10/12) de los pacientes normalizaron los valores de TT.

En la TABLA 1 se resumen las características radiológicas, histológicas, el tratamiento instaurado y su evolución bioquímica posterior.



Figura 1. Alopecia androgénica en paciente con hipertecosis ovárica.

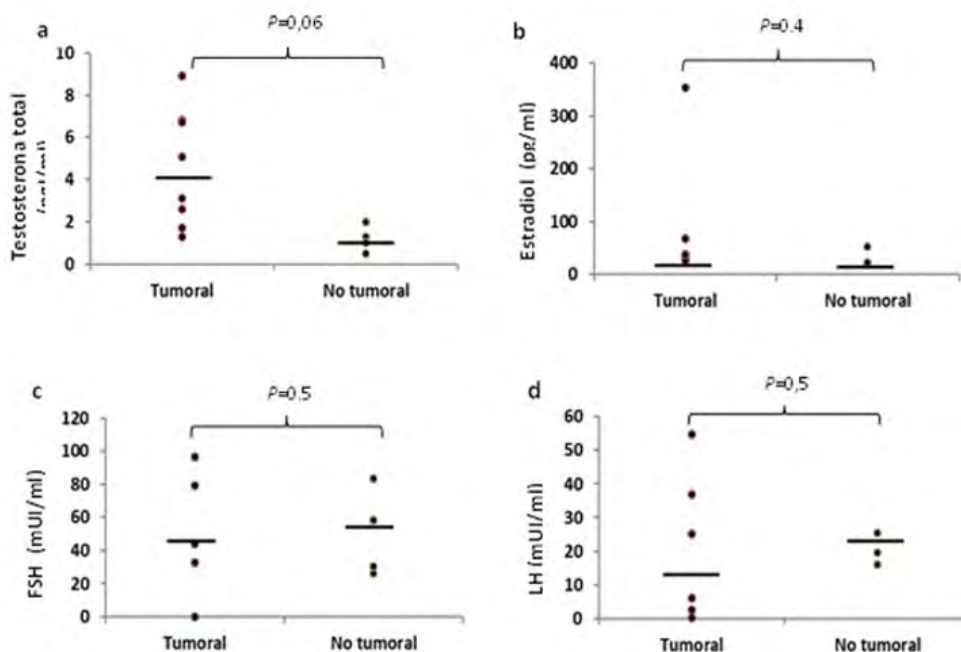


Figura 2. Valores individuales de testosterona total (a), estradiol (b), FSH (c) y LH (d). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de las cuatro variables analizadas.

Caso	EcoTV	TC/RM	Histología	Tratamiento	TT pre tratamiento (ng/ml)	TT post tratamiento (ng/ml)
1	Normal	-	Tumor de células de Leydig	Ooforectomía bilateral	6,8	0,38
2	Quístico	-	Tumor de células de Leydig	Ooforectomía bilateral	3,1	< 0,2
3	Sólido	-	Tumor de células de Leydig	Ooforectomía bilateral	5,1	0,18
4	Sólido	OD: nódulo 15X10cm	Tumor de células del hilio	Ooforectomía bilateral	8,9	< 0,2
5	Sólido	-	Tumor de células Leydig-Sertoli	Ooforectomía bilateral	1,71	0,2
6	Ovarios ↑ tamaño	Ovarios ↑ tamaño	Hipertecosis ovárica	Ooforectomía bilateral	1	0,14
7	Sólido	GSRI: nódulo de 4cm	Hipertecosis ovárica	Ooforectomía bilateral	1,97	0,33
8	-	Nódulo 16mm GSRI	HSCNC	Betametasona 0,3 mg/día	1,28	0,28
9	Normal	Hiperplasia bilateral	HSCNC	-	0,5	-
10	-	Nódulo 5,1cm GSRD	Carcinoma adrenal	Adrenalectomía derecha	2,59	-
11	-	Nódulo de 1,5cm en GSRI	Adenoma adrenal secretor solo de andrógenos	Adrenalectomía izquierda	1,31	0,9
12	-	Nódulo GSRI	Adenoma adrenal secretor de andrógenos y corticoides	Adrenalectomía izquierda	6,7	0,2

Tabla 1. Características radiológicas, histológicas, el tratamiento instaurado y su evolución bioquímica posterior. TT: testosterona total; ecoTV: ecografía transvaginal, GSRI: glándula derecho suprarrenal izquierda; GSRD: glándula suprarrenal derecha; OD: ovario.

DISCUSIÓN

Describimos en este trabajo el perfil clínico, bioquímico, radiológico y de respuesta al tratamiento de 12 pacientes con HAP evaluadas en un único centro. Solo un estudio multicéntrico de origen francés que evaluó a 22 mujeres con HAP intentó correlacionar, como nosotros, parámetros que pudieran distinguir entre etiología tumoral vs no tumoral⁽⁴⁾.

En nuestra cohorte el signo clínico más prevalente fue la alopecia androgénica. Si bien se sabe que con la edad se incrementa su prevalencia, sobre todo en mayores de 70 años, la asociación con otros signos de hiperandrogenismo debe hacernos sospechar una situación patológica de base^(5,6). En

este contexto, la búsqueda sistemática de signos de virilización debe ser la regla. En nuestra cohorte, un 91,2% de las pacientes presentaban al menos uno de ellos.

En cuanto a la fuente productora de andrógenos, y al igual que lo descrito, la etiología ovárica tumoral fue la más prevalente⁽⁴⁾. En nuestra casuística, el tumor de células de Leydig fue el subtipo más frecuente. Respecto a la fuente adrenal es de interés destacar dos casos (nro 8 y 9) (TABLA 1) con diagnóstico de HSCNC en la posmenopausia, situación sumamente infrecuente^(7,8).

Desde el punto de vista bioquímico, no pudimos demostrar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tumoral vs no tumoral en cuanto

a las variables analizadas. Solamente encontramos una tendencia a presentar valores más elevados de TT en el subgrupo tumoral. Esto se contraponen con los resultados obtenidos por el trabajo francés ya mencionado donde concluyen que la probabilidad de presentar un tumor secretor de andrógenos es de 8,4 a 10,8 veces mayor cuando alcanzan niveles de TT > 1,4 ng/ml⁽⁴⁾. En cuanto a las gonadotropinas únicamente la paciente con carcinoma suprarrenal logro suprimirlas. Los tumores ováricos, incluso aquellos con severa hiperandrogenemia, no evidenciaron supresión de LH/FSH; situación ya observada en otras publicaciones^(9,10).

Al momento de la evaluación imagenológica es importante tener en cuenta que la prevalencia de lesiones adrenales no funcionantes se incrementa con la edad⁽¹¹⁾. En este contexto, hay que estar alerta frente a la posibilidad de un coincidentaloma adrenal no funcionante en una mujer posmenopáusicas con elevación aislada de testosterona; la verdadera fuente de andrógenos puede localizarse en los ovarios^(12,13). Esta situación sucedió en el caso nro. 7 (TABLA 1) donde se interpretó inicialmente como un hiperandrogenismo adrenal secundario a una lesión de 4cm el cual persistió posterior a la adrenalectomía unilateral. Al profundizar su estudio se demostró una lesión ovárica sólida unilateral cuya anatomía patológica resultó ser una hipertecosis ovárica.

En cuanto a las lesiones ováricas y, al igual que lo descrito en la literatura⁽¹⁴⁾, los tumores ováricos productores de andrógenos fueron prevalentemente unilaterales. Sin embargo, el compromiso

bilateral puede estar presente, como el caso nro. 4 (TABLA 1), que correspondió a un tumor de células del hilio bilateral⁽¹⁵⁾.

La definición de la causa del hiperandrogenismo es fundamental para dirigir un tratamiento oportuno ya que la hiperandrogenemia en la mujer posmenopausica se asocia positivamente con riesgo aumentado de cáncer de mama, sobre todo aquel receptor hormonal positivo^(16,17). En nuestra cohorte logramos una tasa de curación del 83,3%. En dos casos no hay datos disponibles dado que una paciente falleció luego de la suprarrenalectomía por cáncer adrenal, en tanto que otra paciente con HSC-NC se rehusó a iniciar tratamiento glucocorticoideo.

Como limitantes del presente trabajo encontramos que el bajo n de casos probablemente limitó la posibilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas en las variables evaluadas. Por otro lado, no tuvimos disponibilidad al momento de la valoración de las pacientes de muchas de las herramientas diagnósticas descriptas en la literatura como medición de hormona antimülleriana, inhibina B, cateterismo ovárico o pruebas de supresión con GnRh.

CONCLUSIÓN

El HAP es una rara condición la cual requiere de una valoración diagnóstica cuidadosa que involucra una anamnesis y examen físico pormenorizado asociado a un uso racional de los métodos complementarios bioquímicos y radiológicos que, en su conjunto, nos permitirán descubrir en la gran mayoría de los casos la etiología subyacente.

Referencias

1. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, Mastorakos G, Kaltsas G. Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(2):79-91.
2. Cordera F, Grant C, Van Heerden J, et al. Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery.* 2003; 134(6):874-80.
3. Moreno S, Montoya G, Armstrong J, et al. Profile and outcome of pure androgen-secreting adrenal tumors in women: Experience of 21 cases. *Surgery.* 2004;136(6):1192-8.
4. Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, Meduri G, Touraine P. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(5):779-88.
5. Birch MP, Messenger JF, Messenger AG. Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol.* 2001;144(2):297-304.
6. Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P, et al. Role of androgens in female-pattern androgenetic alopecia, either alone or associated with other symptoms of hyperandrogenism. *Arch Dermatol Res.* 2000;292(12):598-604.
7. Wright AD, Harvey TC, Holder G, Anderson DC, Rudd BT. Congenital adrenal hyperplasia in a 66-year-old female. *Postgrad Med J.* 1981;57(667):317-20.
8. Vigliani MB, Buster JE. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency presenting as endometrial hyperplasia with uterine bleeding in a 67-year-old woman. *Fertil Steril.* 2012;97(4):950-2.
9. Sehemby MAS, Bansal PAK, Sarathi V, et al. Virilising ovarian tumors: a single center experience. *Endocr Connect.* 2018;7(12):1362-9.
10. Pascale M-M, Pugeat M, Roberts M, et al. Androgen Suppressive Effect of GnRH Agonist in Ovarian Hyperthecosis and Virilizing Tumours. *Obstet Gynecol Surv.* 1995;50(5):369-71.
11. Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356(6):601-10.
12. Marcondes JAM, Curi DDG, Matsuzaki CN, et al. Ovarian hyperthecosis in the context of an adrenal incidentaloma in a postmenopausal woman. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(7):1184-8.
13. Alpañés M, González-Casbas JM, Sánchez J, Pián H, Escobar-Morreale HF. Management of postmenopausal virilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2584-8.
14. Horta M, Cunha TM. Sex cord-stromal tumors of the ovary: A comprehensive review and update for radiologists. *Diagnostic Interv Radiol.* 2015.
15. Cserepes E, Szücs N, Patkós P, et al. Ovarian steroid cell tumor and a contralateral ovarian thecoma in a postmenopausal woman with severe hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol.* 2002;16(3):213-6.
16. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(4):1071-82.
17. Hormones E, Key TJ, Appleby PN, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer.* 2011;105(5):709-22.



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

Comprá el libro
y recibí el eBook de regalo

Incluye eBook



Sociedad Argentina de Endocrinología
Ginecológica y Reproductiva



Manual clínico de endocrinología ginecológica y reproductiva


Compiladores

Belén Pérez Lana
Sandra Demayo
Amalia A. Monastero
Lorena C. Giannoni
Manuel Nölting

Prólogo Prof. Dr. Andrea Genazzani

EDICIONES
journal

Publicaciones Médicas
Oscar H. Zizzi

 54 9 11 5660 0326

 ozizzi@ar.inter.net

Oncofertilidad femenina: estrategias actuales y futuras

Female oncofertility: current and future strategies

Vitale Francisco¹

¹ Médico Ginecólogo-Obstetra. Polo de investigación en Ginecología, Universidad Católica de Lovaina, Bruselas, Bélgica

Correspondencia: Francisco Vitale. E-mail: franvitale92@gmail.com

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

Resumen

En las últimas décadas, los avances en diagnóstico y tratamiento de enfermedades oncológicas han aumentado la supervivencia de los pacientes, generando como daño colateral altas tasas de insuficiencia ovárica prematura (IOP) e infertilidad, principalmente en pacientes jóvenes, debido a la gonadotoxicidad de la quimioterapia y la radioterapia. Este artículo revisa en primera instancia las distintas estrategias actuales de preservación de la fertilidad en este grupo de pacientes, como la criopreservación de embriones/ovocitos, que se presenta como opción convencional establecida, con altas tasas de éxito. Nuevos protocolos, como el inicio aleatorio de la estimulación ovárica, han mejorado la eficiencia y reducido el tiempo de espera para iniciar el tratamiento oncológico. La criopreservación y el trasplante de tejido ovárico (CTO/TTO) es la única opción válida para niñas prepuberales, y para casos urgentes. Estudios recientes muestran favorables tasas de éxito en la restauración endocrina y de la fertilidad, aunque todavía persisten preocupaciones sobre la reintroducción de células malignas. La maduración in vitro (MIV) de ovocitos ofrece una alternativa para pacientes con contraindicaciones para la estimulación ovárica controlada. Aunque la tasa de éxito ha mejorado, sigue siendo inferior a la de ovocitos maduros obtenidos mediante estimulación ovárica convencional. La revisión también plantea futuras estrategias de oncofertilidad que por el momento se encuentran en fase experimental, como el uso de nuevos agentes ferto-protectores durante la administración de quimioterapia, el cultivo de tejido ovárico para el desarrollo folicular in vitro y la aplicabilidad de ovarios artificiales trasplantables.

Palabras clave: oncofertilidad; criopreservación; tejido ovárico; maduración in vitro; ovario artificial trasplantable.

Abstract

In recent decades, advances in the diagnosis and treatment of oncological diseases have increased patient survival rates. However, as a collateral damage, high rates of premature ovarian insufficiency (POI) and infertility, primarily in young patients, have been observed due to the gonadotoxicity of chemotherapy and radiotherapy. This article initially reviews the various current strategies for fertility preservation in this patient group, such as embryo/oocyte cryopreservation, which is presented as an established conventional option with high success rates. New protocols, such as random start ovarian stimulation, have improved efficiency and reduced the waiting time to initiate oncological treatment. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation (OTC/OTT) are the only viable options for prepubertal girls and urgent cases. Recent studies show favorable success rates in endocrine and fertility restoration, although concerns persist regarding the reintroduction of malignant cells. Oocyte in vitro maturation (IVM) offers an alternative for patients with contraindications for controlled ovarian stimulation. Although success rates have improved, they remain lower than those of mature oocytes obtained through conventional ovarian stimulation. This review also discusses future oncofertility strategies which are currently in the experimental phase, such as the use of new ferto-protective agents during chemotherapy administration, ovarian tissue in vitro culture for follicular development, and the applicability of transplantable artificial ovaries.

Key words: oncofertility; cryopreservation; ovarian tissue; in vitro maturation; transplantable artificial ovary.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, los notables avances en el diagnóstico y tratamiento temprano del cáncer han resultado en un aumento significativo en la tasa de supervivencia, especialmente en pacientes oncológicas jóvenes^(1,2). No obstante, el tratamiento oncológico para estas pacientes generalmente implica extensas sesiones de quimioterapia y/o radioterapia, las cuales han demostrado tener un fuerte efecto gonadotóxico, llevando en muchos casos a una insuficiencia ovárica prematura (IOP), menopausia precoz e infertilidad consecuente⁽³⁾. Aproximadamente, el 30% de los niños expuestos a quimioterapia y/o radioterapia desarrollan disfunción gonadal⁽⁴⁾, y se estima que para el año 2025 habrá alrededor de 100 millones de mujeres en riesgo de sufrir daño ovárico inducido por la quimioterapia⁽⁵⁾. En este contexto, la preservación de la fertilidad y la calidad de vida de estas pacientes ha generado una considerable preocupación.

Aunque el mecanismo aún no está completamente esclarecido, estudios actuales demuestran que las drogas quimioterápicas, especialmente los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, interfieren con la replicación del ADN y la división celular⁽⁶⁾, generando un daño directo en los folículos en etapa de crecimiento. También se observó que sobreactivan de manera masiva los folículos primordiales (FP) acelerando la depleción de la reserva ovárica⁽⁷⁾, y dañan la vascularización del tejido ovárico⁽⁸⁾. La terapia radiante, sobre todo si incluye la región pélvica, también es perjudicial para la reserva ovárica, ya que una dosis de 2 Gy es suficiente para destruir el 50% de los FPs⁽⁹⁾. La edad del paciente, la región irradiada y la dosis utilizada son los factores más determinantes del grado de gonadotoxicidad. La tasa de IOP en pacientes que han experimentado radiación corporal total y radiación pélvica es del 90% y del 97%, respectivamente⁽¹⁰⁾. El mecanismo propuesto de destrucción folicular es mediante el daño ionizante en el ADN⁽¹¹⁾. A su vez, al largo plazo, la radiación genera alteración de la microvasculatura y daño en el estroma ovárico, provocando una extensa fibrosis que acentúa aún más la depleción folicular y una eventual disfunción ovárica⁽¹⁰⁾.

Estrategias de preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas

Criopreservación de embriones y ovocitos

Según las guías actuales de la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) las técnicas de criopreservación de embriones y de ovocitos son opciones válidas, establecidas para preservar la fertilidad en pacientes postpuberales⁽¹²⁾. Durante muchos años, la criopreservación de embriones se utilizó como único método convencional para preservar la fertilidad, con elevadas tasas de éxito. En el año 2012, la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) dejó de considerar a la criopreservación de ovocitos como experimental⁽¹³⁾ y actualmente esta técnica se ofrece como alternativa válida a mujeres sin pareja⁽¹²⁾. Ambas técnicas involucran una estimulación ovárica controlada, una recolección de ovocitos mediante aspiración folicular, y la congelación (vitrificación) de los mismos. La criopreservación de embriones requiere un paso adicional antes de la congelación, que involucra la fertilización in vitro (FIV). La tasa de nacido vivo de estas técnicas depende de la edad de la paciente y del número de ovocitos/embriones criopreservados⁽¹⁴⁾, y oscila entre el 30% y el 40%⁽¹⁵⁾.

En situaciones que demandan un inicio inmediato del tratamiento oncológico, se han introducido nuevos protocolos de estimulación con el objetivo de reducir el tiempo de inicio. La evidencia actual sugiere que múltiples oleadas foliculares son reclutadas de manera continua durante un mismo ciclo menstrual. Este concepto ha contribuido al desarrollo de la variante de estimulación conocida como "random start" (inicio aleatorio), en donde se comienza con la estimulación ovárica en cualquier fase del ciclo, ofreciendo así un gran beneficio con respecto a la cantidad de días de retraso del inicio de la quimioterapia. Los resultados demuestran que no hay diferencias entre la cantidad de ovocitos y la tasa de fecundación obtenidas por esta técnica en comparación con ciclos convencionales de estimulación ovárica^(16,17). Otra variante es el protocolo DouStim (realización de dos estimulaciones ováricas en un mismo ciclo), el cual demostró ser especialmente favorable en la cantidad de ovocitos

recuperados^(18,19). Aunque todavía la calidad de los reportes acerca de este protocolo es moderada-baja, ciertamente representa una opción que vale la pena seguir siendo estudiada. Por otro lado, la combinación de Letrozol, un inhibidor de la enzima aromatasas, durante la estimulación ovárica controlada con gonadotropinas demostró disminuir sustancialmente los niveles máximos de estradiol sin efectos negativos en la maduración del ovocito, aumentando así la seguridad en pacientes con cáncer hormono-sensibles (por ejemplo, cáncer de mama y cáncer de endometrio)⁽²⁰⁾. Este protocolo ha demostrado, con un seguimiento de hasta cinco años, que las tasas de recurrencia y supervivencia al cáncer de mama son similares a quienes no recibieron un tratamiento de estimulación ovárica⁽²¹⁾.

Siempre que sea posible, se recomienda realizar la criopreservación de embriones/ovocitos antes de recibir el tratamiento gonadotóxico, ya que varios estudios demostraron que la respuesta a la estimulación ovárica y la cantidad de folículos generados tienden a disminuir en este tipo de pacientes⁽²²⁾.

Criopreservación (CTO) y trasplante de tejido ovárico (TTO)

Esta técnica consiste en la extracción de tejido ovárico y la criopreservación de fragmentos corticales, para ser auto-trasplantados nuevamente dentro de la cavidad pélvica luego de la remisión completa de la patología oncológica^(2,23). Las principales ventajas son el breve periodo de tiempo requerido para su realización, ya que no necesita estimulación ovárica previa, y la posibilidad de preservar tanto la función reproductiva como la endocrina. A su vez, la CTO es la única opción de preservación de la fertilidad para niñas prepuberales y en casos de pacientes que no pueden retrasar el inicio del tratamiento oncológico^(2,12).

La CTO dejó de ser rotulada como experimental por la ASRM en el año 2019, a pesar de que el primer embarazo reportado por esta técnica fue obtenido en el año 2004⁽²⁴⁾. Desde entonces, más de 200 nacidos vivos se han reportado con el uso de esta técnica. En un artículo que incluyó un extenso reporte de casos realizados en cinco destacados centros europeos, la tasa de nacido vivo luego del

trasplante fue del 30% y del 21%, entre aquellas que concibieron de manera natural y las que se sometieron a FIV, respectivamente⁽²⁵⁾. Además de los resultados reproductivos positivos, casi el 90% de las pacientes trasplantadas recuperó su función endócrina, evidenciada por la restauración de ciclos menstruales y una mejoría en el perfil hormonal, en un periodo de entre 4 a 9 meses luego del trasplante⁽²⁵⁾. Con respecto a la viabilidad del tejido trasplantado, se ha demostrado una duración de hasta 7 años⁽²⁵⁾.

Se han desarrollado criterios estrictos de selección para esta técnica, que incluyen:

- Mujeres menores de 35 años (reserva ovárica poco comprometida).
- Oportunidad realista de supervivencia a cinco años.
- Riesgo de padecer una IOP debido al tratamiento oncológico superior al 50%.

Existen dos distintos métodos de congelación del tejido ovárico: la vitrificación y la congelación lenta. Los primeros estudios que compararon ambas técnicas arrojaron resultados contradictorios⁽²⁶⁾. En la actualidad, la mayoría de los nacimientos reportados se lograron utilizando la técnica de congelación lenta⁽²⁵⁾, y solo hay unos pocos casos de nacimientos a partir de tejido vitrificado⁽²⁷⁾. Esto probablemente se deba a la reciente incorporación de la vitrificación como metodología de criopreservación de tejido ovárico. Los resultados de estudios recientes muestran que tanto la vitrificación como la congelación lenta son capaces de preservar la morfología folicular y estromal⁽²⁸⁾.

A pesar de los resultados alentadores de esta técnica, existen algunas cuestiones que todavía deben mejorarse. En primer lugar, varios estudios reportaron una pérdida masiva de folículos ováricos inmediatamente después del trasplante, debido a la isquemia inicial. Se estima que alrededor del 60-80% de los folículos ováricos se pierden durante los primeros días post-trasplante⁽²⁹⁾. Para mejorar este resultado, varios grupos de investigación han sugerido el uso de agentes que incrementen la neoangiogénesis, incluyendo factores proangiogénicos, antioxidantes y terapias con células madre⁽³⁰⁻³²⁾. En segundo lugar, el riesgo de reintroducir células

malignas ocultas en el TTO sigue siendo una gran inquietud. Patologías oncológicas como leucemia, linfoma de Burkitt, neuroblastoma y neoplasias del ovario ocupan el grupo de alto riesgo. Sin embargo, existen estrategias para aumentar la seguridad del tejido trasplantado, como por ejemplo: a) evaluación histológica de un fragmento de tejido ovárico por anatomopatólogo experto mediante técnicas de inmunohistoquímica en búsqueda de células neoplásicas, b) pruebas de qPCR usando marcadores específicos para la enfermedad oncológica de base, y c) xenotrasplante en ratón y evaluación a largo plazo para excluir invasión neoplásica en ganglios linfáticos y otros órganos target (hígado, bazo, etc) ⁽³³⁾.

Respecto a las distintas técnicas utilizadas para el TTO, este puede ser ortotópico (dentro de la cavidad pélvica: sobre el ovario remanente o dentro de una ventana peritoneal previamente creada), o heterotópico (por fuera de la cavidad pélvica): a nivel subcutáneo en el abdomen o en el antebrazo. El enfoque ortotópico puede abordarse de manera laparoscópica o mediante una mini-laparotomía ⁽³⁴⁾, y varios centros ya han demostrado con éxito la restauración tanto de la fertilidad como de la función endócrina ⁽²⁵⁾. La variante heterotópica se reserva para pacientes en donde se dificulta la opción ortotópica (múltiples cirugías previas, adherencias, fibrosis, pelvis irradiada, etc). Si bien la paciente recupera su función endócrina, la restauración de la fertilidad luego de esta técnica resulta más desafiante.

Maduración in vitro (MIV) de ovocitos y posterior criopreservación

Teniendo en cuenta el concepto de múltiples oleadas foliculares durante un mismo ciclo menstrual, es posible encontrar folículos con ovocitos inmaduros en cualquier momento del ciclo ⁽³⁵⁾. Estos ovocitos pueden ser recuperados mediante aspiración transvaginal, sin previo protocolo de estimulación ovárica, y madurados in vitro hasta alcanzar el estadio de metafase II ^(36,37). Esta técnica se plantea como una alternativa para mujeres que presentan contraindicaciones para realizar un ciclo de estimulación ovárica controlada (síndrome de ovario

poliquístico o pacientes con alto riesgo de generar un síndrome de hiperestimulación ovárica) ⁽³⁷⁾. Luego de la MIV, los ovocitos maduros pueden usarse en fresco o pueden congelarse para ser utilizados en el futuro. A pesar de que más de 2000 niños han nacido gracias al uso de ovocitos frescos madurados in vitro, hay pocos informes de nacimientos relacionados con el uso de ovocitos criopreservados después de la MIV. Aunque la tasa de nacido vivo luego de MIV ha mejorado con el tiempo y ha alcanzado aproximadamente un 40% por ciclo en centros con experiencia ⁽³⁸⁾, los resultados suelen ser más bajos que los obtenidos de ovocitos maduros recuperados luego de una estimulación ovárica controlada ⁽³⁹⁾.

Estrategias de protección de la función ovárica durante el tratamiento oncológico

Transposición ovárica

Este procedimiento quirúrgico implica la movilización y fijación de ambos ovarios fuera de la pelvis, previo al tratamiento de radiación pélvica (cáncer cervical, rectal o anal), y está indicado en pacientes hasta los 40 años. Más allá de esta edad, el alto riesgo de disminución de la función ovárica no favorece el uso de esta técnica ⁽⁴⁰⁾. Los resultados de la transposición ovárica son variables, pero en general, grandes revisiones sistémicas y meta-análisis documentan un efecto beneficioso ^(41,42). Aunque infrecuentes, este procedimiento conlleva complicaciones (isquemia, formación de quistes, etc) y, a su vez, requiere el reposicionamiento de los ovarios en la pelvis luego de la radioterapia para facilitar un posible embarazo espontáneo ⁽⁴³⁾. Con el objetivo de mejorar las posibilidades de futuro embarazo, se ha propuesto un enfoque combinado de preservación de la fertilidad que implica la CTO de un ovario y la transposición del ovario contralateral en el mismo procedimiento quirúrgico ⁽⁴³⁾. Es de suma importancia remarcar que la irradiación pélvica genera también un daño sustancial a nivel uterino, principalmente perjudicando la microvasculatura, lo que dificulta aún más un futuro embarazo ⁽⁴⁴⁾. En el caso de preservar la función ovárica luego del tratamiento, por lo general, estas pacientes deben recurrir a un útero subrogado.

Agonistas GnRH

La administración de agonistas GnRH durante la quimioterapia se ha utilizado para proteger la función ovárica^(45,46). Sin embargo, hasta ahora los resultados de ensayos clínicos aleatorizados han resultado controversiales⁽⁴⁷⁾. Mientras que algunos estudios en pacientes con cáncer de mama parecen indicar un efecto beneficioso de los agonistas GnRH en la protección de la función ovárica⁽⁴⁸⁾, no se han evidenciado efectos significativos en los marcadores bioquímicos de la reserva ovárica⁽⁴⁹⁾. La eficacia de los agonistas GnRH como alternativa de preservación de la fertilidad aún enfrenta varias objeciones debido a la falta de un mecanismo biológico de respaldo. Varias sociedades científicas (ASCO, ESHRE y ESMO) indican que los agonistas GnRH no deben usarse como sustituto de otros métodos reconocidos y efectivos para la preservación de la fertilidad en pacientes que recibirán quimioterapia^(12,50,51). Todavía es necesario realizar más investigaciones acerca del efecto que ejercen los agonistas GnRH sobre la reserva ovárica para esclarecer el panorama clínico.

Futuras alternativas de preservación de la fertilidad: fase experimental

Agentes ferto-protectores

El término “agente ferto-protector” hace referencia a sustancias que se utilizan con el objetivo de proteger la fertilidad o preservarla durante ciertos tratamientos gonadotóxicos. Además de los agonistas GnRH, varios otros agentes están siendo investigados con el objetivo de bloquear la sobreactivación de los folículos primordiales (FPs) durante la administración de la quimioterapia. Aunque aún no se comprende completamente el mecanismo, se cree que la activación folicular masiva causada por la quimioterapia es mediada por la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR⁽⁵²⁾. Al ser activada, esta vía intracelular promueve la transcripción nuclear y la síntesis de proteínas en los ovocitos, lo que lleva una activación folicular desmedida, y una consecuente depleción de la reserva ovárica.

La rapamicina es un inhibidor alostérico de mTOR, que ha demostrado prevenir la depleción folicular inducida por ciclofosfamida⁽⁵³⁾ y por cisplatino⁽⁵⁴⁾ en

modelos murinos. Sin embargo, en ninguno de estos experimentos se llevó a cabo un estudio de cría, por lo tanto, aún no puede determinarse si la administración de rapamicina efectivamente preserva la función reproductiva. Además, la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR tiene otros roles complejos dentro de las células intrafoliculares, independientes de la activación, tales como la muerte celular y la supervivencia⁽⁵⁵⁾, que requieren una consideración adicional al interpretar estos datos. Por último, es importante destacar que la manipulación farmacológica de estas vías de regulación en células germinales podría implicar consecuencias en futuras generaciones. Todavía son necesarios varios otros estudios que garanticen la efectividad y la seguridad de su uso, antes de poder ser utilizados en la práctica clínica.

La hormona antimülleriana (HAM) juega un rol importante en la supresión de la activación de los FPs y, por lo tanto, en el mantenimiento de su quiescencia. Por consecuencia, se cree que la administración de HAM recombinante humana (rHAM) podría prevenir la sobreactivación folicular causada por agentes quimioterápicos. Este concepto fue investigado por primera vez por Kano y colaboradores, quienes reportaron un efecto protector sobre la activación de los FPs en ratones expuestos a ciclofosfamida tratados con rHAM, en comparación con el grupo control no tratado⁽⁵⁶⁾. Un estudio posterior similar, realizado por Roness y colaboradores confirmó el mismo efecto protector de la rHAM sobre los FPs en ratones tratados con quimioterapia. A su vez, interesantemente, este estudio demostró que la rHAM administrada no interfiere con las acciones terapéuticas de la quimioterapia⁽⁵⁷⁾.

Cultivo de tejido ovárico para el desarrollo folicular in vitro

La técnica de cultivo de folículos dentro del tejido ovárico previamente criopreservado podría presentarse como alternativa para aquellos pacientes con contraindicaciones al trasplante de tejido ovárico (debido al alto riesgo de reintroducción de células malignas, especialmente en enfermedades onco-hematológicas, neuroblastoma y cáncer de ovario). Sin embargo, esta técnica se encuentra en

fase experimental, ya que todavía no se comprenden completamente todos los mecanismos involucrados en la activación, crecimiento y maduración folicular. Telfer y colaboradores describieron un interesante sistema de cultivo en múltiples pasos, personalizando cada paso al distinto estadio de desarrollo folicular⁽⁵⁸⁾. Según este protocolo, el primer paso consiste en la activación de los FP en estado latente. El siguiente paso implica el aislamiento de aquellos folículos que hayan alcanzado el estadio secundario, mediante microdissección del estroma circundante, y posterior cultivo individual en placas con forma de V, hasta alcanzar la etapa de folículo antral. El tercer paso implica una correcta expansión del complejo cumulo-ovocito (CCO), para lograr finalmente la maduración ovocitaria (ovocitos en estadio de metafase II (MII)). Este equipo reportó la obtención de 9 ovocitos MII a partir de 160 fragmentos iniciales de corteza ovárica, en un sistema de cultivo de 21 días de duración. Si bien este estudio representa un paso esencial hacia la consecución de una completa foliculogénesis *in vitro*, también pone de manifiesto la complejidad de esta técnica y los resultados poco eficientes.

Ovario artificial trasplantable (OAT)

El OAT también se presenta como una potencial alternativa para aquellos pacientes con contraindicaciones para el trasplante ovárico. El objetivo es poder reintroducir de manera segura los folículos encapsulados dentro de una estructura biomimética, para asegurar tanto la secreción endocrina como la maduración de los ovocitos y una posterior ovulación. Para construir un ovario artificial se necesitan tres puntos esenciales: a) el aislamiento seguro de un gran número de folículos preantrales, b) la presencia de diferentes poblaciones de células del estroma ovárico, y c) la creación de una matriz

tridimensional (3D) biomimética capaz de encapsular los folículos y células ováricas aisladas. Las distintas matrices naturales utilizadas incluyen colágeno, alginato y coágulos de plasma de fibrina⁽⁵⁹⁾. Aunque aún están lejos de ser óptimos para la compleja interacción que ocurre entre los folículos, las células estromales y todas las proteínas y fibras que conforman la matriz extracelular ovárica, muchos estudios han demostrado resultados alentadores con respecto a la viabilidad de folículos humanos trasplantados en ratones inmunodeficientes^(60,61). Dolmans y colaboradores observaron crecimiento y buena viabilidad de folículos preantrales humanos encapsulados en coágulos de plasma autólogos luego de 5 meses de ser xenotrasplados en ratones inmunodeficientes⁽⁶²⁾. A pesar de los avances en los últimos años, el OAT aún está lejos de poder ser utilizado en la práctica clínica como opción para restaurar la fertilidad. Todavía se necesitan varios estudios para terminar de comprender los mecanismos biológicos involucrados en la foliculogénesis y la interacción de los folículos con la matriz extracelular para el mantenimiento y desarrollo adecuados de los mismos.

Conclusiones finales

En conclusión, el campo de la oncofertilidad ha experimentado avances significativos en los últimos años, con el desarrollo de nuevas tecnologías prometedoras para el futuro. Sin embargo, aún queda mucho por mejorar y explorar en este ámbito. La integración de enfoques multidisciplinarios, la investigación continua y el acceso equitativo a las opciones de preservación de la fertilidad son cruciales para optimizar la calidad de vida de los pacientes oncológicos y garantizar que tengan la oportunidad de construir una familia después de superar la enfermedad.

Referencias

- Trama A, Bernasconi A, McCabe MG, Guevara M, Gatta G, Botta L, et al. Is the cancer survival improvement in European and American adolescent and young adults still lagging behind that in children? *Pediatric Blood & Cancer*. 2019 Jan;66(1):e27407.
- Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. Campion EW, editor. *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17):1657–65.
- Wallace WHB, Kelsey TW. Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause. Vitzthum VJ, editor. *PLoS ONE*. 2010 Jan 27;5(1):e8772.
- Pampanini V, Hassan J, Oliver E, Stukenborg JB, Damdimopoulou P, Jahnukainen K. Fertility Preservation for Prepubertal Patients at Risk of Infertility: Present Status and Future Perspectives. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(11–12):599–608.
- Sun B, Yeh J. Onco-fertility and personalized testing for potential for loss of ovarian reserve in patients undergoing chemotherapy: proposed next steps for development of genetic testing to predict changes in ovarian reserve. *Fertil Res and Pract*. 2021 Dec;7(1):13.
- Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Human Reproduction Update*. 2019 Nov 5;25(6):673–93.
- Szymanska KJ, Tan X, Oktay K. Unraveling the mechanisms of chemotherapy-induced damage to human primordial follicle reserve: road to developing therapeutics for fertility preservation and reversing ovarian aging. *Molecular Human Reproduction*. 2020 Aug 1;26(8):553–66.
- Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncology*. 2016 Oct;12(20):2333–44.
- Wallace WHB, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 1;62(3):738–44.
- Meirow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WHB. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;53(4):727–39.
- Rovani BT, Rissi VB, Rovani MT, Gasperin BG, Baumhardt T, Bordignon V, et al. Analysis of nuclear maturation, DNA damage and repair gene expression of bovine oocyte and cumulus cells submitted to ionizing radiation. *Anim Reprod*. 2023;20(2):e20230021.
- ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa052.
- Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):37–43.
- Yasmin E, Mitchell R, Lane S. Preservation of fertility in teenagers and young adults treated for haematological malignancies. *Lancet Haematol*. 2021 Feb;8(2):e149–60.
- Cobo A, Coello A, Hassane M, Remohí J. Oocyte and Embryo Cryopreservation: Methodology and Clinical Results. In: Grynborg M, Patrizio P, editors. *Female and Male Fertility Preservation* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cited 2024 Mar 4]. p. 97–118. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-47767-7_8
- Cakmak H, Rosen MP. Random-start ovarian stimulation in patients with cancer. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2015 Jun;27(3):215–21.
- Cavagna F, Pontes A, Cavagna M, Dzik A, Donadio NF, Portela R, et al. Specific Protocols of Controlled Ovarian Stimulation for Oocyte Cryopreservation in Breast Cancer Patients. *Current Oncology*. 2018 Dec 1;25(6):527–32.
- Polat M, Mumusoglu S, Yarali Ozbek I, Bozdogan G, Yarali H. Double or dual stimulation in poor ovarian responders: where do we stand? *Clin Med Insights Reprod Health*. 2021 Jan;15:263349412110241.
- Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, et al. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:317.
- Bonardi B, Massarotti C, Bruzzone M, Goldrat O, Mangili G, Anserini P, et al. Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:574669.
- Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016 Apr;101(4):1364–71.
- Chan JL, Johnson LNC, Efymow BL, Sammel MD, Gracia CR. Outcomes of ovarian stimulation after treatment with chemotherapy. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Oct;32(10):1537–45.
- Wallace WHB, Kelsey TW, Anderson RA. Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation. *Fertility and Sterility*. 2016 Jan;105(1):6–12.
- Donnez J, Silber S, Andersen CY, Demeestere I, Piver P, Meirow D, et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births. *Annals of Medicine*. 2011 Sep;43(6):437–50.
- Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, Diaz-Garcia C, Cacciottola L, Boissel N, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril*. 2021b;115(5):1102–15.
- Isachenko V, Isachenko E, Kreienberg R, Woriedh M, Weiss J. Human ovarian tissue cryopreservation: quality of follicles as a criteria of effectiveness. *Reproductive BioMedicine Online*. 2010 Apr;20(4):441–2.
- Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2015 Mar;30(3):608–15.
- Behl S, Joshi VB, Larson NB, Young MC, Bilal M, Walker DL, et al. Vitrification versus slow freezing of human ovarian tissue: a systematic review and meta-analysis of histological outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2023 Mar;40(3):455–64.

29. Roness H, Meirou D. FERTILITY PRESERVATION: Follicle reserve loss in ovarian tissue transplantation. *Reproduction*. 2019 Nov;158(5):F35–44.
30. Manavella DD, Cacciottola L, Pommé S, Desmet CM, Jordan BF, Donnez J, et al. Two-step transplantation with adipose tissue-derived stem cells increases follicle survival by enhancing vascularization in xenografted frozen-thawed human ovarian tissue. *Human Reproduction*. 2018 Jun 1;33(6):1107–16.
31. Gao J, Huang Y, Li M, Zhao H, Zhao Y, Li R, et al. Effect of Local Basic Fibroblast Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor on Subcutaneously Allografted Ovarian Tissue in Ovariectomized Mice. *Zhang M, editor. PLoS ONE*. 2015 Jul 24;10(7):e0134035.
32. Cacciottola L, Courtoy GE, Nguyen TYT, Hossay C, Donnez J, Dolmans MM. Adipose tissue-derived stem cells protect the primordial follicle pool from both direct follicle death and abnormal activation after ovarian tissue transplantation. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Jan;38(1):151–61.
33. Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonck A, Amorim C, Donnez J. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood*. 2010 Oct 21;116(16):2908–14.
34. Donnez J, Manavella DD, Dolmans MM. Techniques for ovarian tissue transplantation and results. *Minerva Ginecol*. 2018 Aug;70(4):424–31.
35. Chian RC, Uzelac PS, Nargund G. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2013 Apr;99(5):1173–81.
36. Mostinckx L, Segers I, Belva F, Buyl R, Santos-Ribeiro S, Blockeel C, et al. Obstetric and neonatal outcome of ART in patients with polycystic ovary syndrome: IVM of oocytes versus controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2019 Aug 1;34(8):1595–607.
37. Mostinckx L, Goyens E, Mackens S, Roelens C, Boudry L, Uvin V, et al. Clinical outcomes from ART in predicted hyperresponders: in vitro maturation of oocytes versus conventional ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod*. 2024 Jan 4;dead273.
38. Vuong LN, Ho VNA, Ho TM, Dang VQ, Phung TH, Giang NH, et al. In-vitro maturation of oocytes versus conventional IVF in women with infertility and a high antral follicle count: a randomized non-inferiority controlled trial. *Human Reproduction*. 2020 Nov 1;35(11):2537–47.
39. Walls ML, Ryan JP, Keelan JA, Hart R. In vitro maturation is associated with increased early embryo arrest without impairing morphokinetic development of useable embryos progressing to blastocysts. *Hum Reprod*. 2015 Aug;30(8):1842–9.
40. Moawad NS, Santamaria E, Rhoton-Vlasak A, Lightsey JL. Laparoscopic Ovarian Transposition Before Pelvic Cancer Treatment: Ovarian Function and Fertility Preservation. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2017 Jan;24(1):28–35.
41. Tessier L, McKechnie T, Lee Y, Park LJ, Gangam N, Eskicioglu C. Laparoscopic ovarian transposition prior to pelvic radiation in young women with anorectal malignancies: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Colorectal Disease*. 2023 Jul;25(7):1336–48.
42. Genovese F, Zambrotta E, Incognito GG, Gulino FA, Di Guardo F, Genovese D, et al. Techniques and endocrine-reproductive outcomes of ovarian transposition prior to pelvic radiotherapy in both gynecologic and non-gynecologic cancers: A systematic review and meta-analysis. *Intl J Gynecology & Obste*. 2023 Nov 8;ijgo.15229.
43. Sonmezer M. Fertility preservation in female patients. *Human Reproduction Update*. 2004 May 1;10(3):251–66.
44. Buonomo B, Orecchia R, Tomao F, Pup LD, Garcia-Faura A, Peccatori FA. Uterine irradiation as a determinant of infertility and pregnancy losses in young cancer survivors. *Ecancer-medicalscience*. 2020;14:1032.
45. Mauri D, Gazouli I, Zarkavelis G, Papadaki A, Mavroeidis L, Gkoura S, et al. Chemotherapy Associated Ovarian Failure. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:572388.
46. Blumenfeld Z, Zur H, Dann EJ. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Cotreatment During Chemotherapy May Increase Pregnancy Rate in Survivors. *Oncologist*. 2015 Nov;20(11):1283–9.
47. Dolmans MM, Taylor HS, Rodriguez-Wallberg KA, Blumenfeld Z, Lambertini M, von Wolff M, et al. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in women receiving chemotherapy: pros and cons. *Fertility and Sterility*. 2020 Oct;114(4):725–38.
48. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *JCO*. 2018 Jul 1;36(19):1981–90.
49. Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, Mansi J, Yellowlees A, Dunlop J, et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. *Annals of Oncology*. 2017 Aug;28(8):1811–6.
50. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *JCO*. 2018 Jul 1;36(19):1994–2001.
51. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Annals of Oncology*. 2020 Dec;31(12):1664–78.
52. Devos M, Diaz Vidal P, Bouziotis J, Anckaert E, Dolmans MM, Demeestere I. Impact of first chemotherapy exposure on follicle activation and survival in human cryopreserved ovarian tissue. *Human Reproduction*. 2023 Mar 1;38(3):408–20.
53. Zhou L, Xie Y, Li S, Liang Y, Qiu Q, Lin H, et al. Rapamycin

- Prevents cyclophosphamide-induced Over-activation of Primordial Follicle pool through PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in vivo. *J Ovarian Res.* 2017 Dec;10(1):56.
54. Xie Y, Li S, Zhou L, Lin H, Jiao X, Qiu Q, et al. Rapamycin preserves the primordial follicle pool during cisplatin treatment in vitro and in vivo. *Molecular Reproduction Devel.* 2020 Apr;87(4):442–53.
55. Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Kempf CR, Long J, Laidler P, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR pathways in controlling growth and sensitivity to therapy-implications for cancer and aging. *Aging.* 2011 Mar 10;3(3):192–222.
56. Kano M, Sosulski AE, Zhang L, Saatcioglu HD, Wang D, Nagykerly N, et al. AMH/MIS as a contraceptive that protects the ovarian reserve during chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA [Internet].* 2017 Feb 28 [cited 2024 Mar 6];114(9). Available from: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1620729114>
57. Roness H, Spector I, Leichtmann-Bardoogo Y, Savino AM, Dereh-Haim S, Meirou D. Pharmacological administration of recombinant human AMH rescues ovarian reserve and preserves fertility in a mouse model of chemotherapy, without interfering with anti-tumoural effects. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Sep;36(9):1793–803.
58. McLaughlin M, Albertini DF, Wallace WHB, Anderson RA, Telfer EE. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system. *Mol Hum Reprod.* 2018 Mar 1;24(3):135–42.
59. Dadashzadeh A, Moghassemi S, Peaucelle A, Lucci CM, Amorim CA. Mind the mechanical strength: tailoring a 3D matrix to encapsulate isolated human preantral follicles. *Hum Reprod Open.* 2023;2023(2):hoad004.
60. Dolmans MM, Martínez-Madrid B, Gadsseux E, Guiot Y, Yuan WY, Torre A, et al. Short-term transplantation of isolated human ovarian follicles and cortical tissue into nude mice. *Reproduction.* 2007 Aug;134(2):253–62.
61. Paulini F, Vilela JMV, Chiti MC, Donnez J, Jadoul P, Dolmans MM, et al. Survival and growth of human preantral follicles after cryopreservation of ovarian tissue, follicle isolation and short-term xenografting. *Reproductive BioMedicine Online.* 2016 Sep;33(3):425–32.
62. Dolmans MM, Yuan WY, Camboni A, Torre A, Langendonck AV, Martínez-Madrid B, et al. Development of antral follicles after xenografting of isolated small human preantral follicles. *Reproductive BioMedicine Online.* 2008 Jan;16(5):705–11.



CERTIFICACIONES SAEGRE 2024

Excelencia Académica

El Comité de Certificación y Recertificación (CCeyR) acredita como médico Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva por SAEGRE.

- Deberá ser socio de SAEGRE como excluyente.
- Así como presentar dos cartas de solicitud para Certificar como tal, dos vales de ejercicio ético de la profesión.
- Título de médico o bioquímico con matrícula fotocopiada autenticada.
- Título de la especialidad madre si lo posee.
- Dedicación asistencial y docente en la especialidad de ginecología endocrinológica y reproductiva.
- Presentación de los CV entre junio y octubre.

Tanto la Certificación como la Recertificación, tendrán una duración de 5(cinco) años.

Se recibirán solicitudes de CV hasta el 30 de octubre de 2024.

Seguinos
en nuestras redes



congressosaegre@gmail.com
www.saegre.org.ar



Hipercalcemia Maligna

Malignant Hypercalcemia

Belingeri MS^{1,3}, Vazquez GS²

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

²División Clínica Médica Hospital de Agudos J. M. Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

³Profesor Adjunto Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina

Correspondencia: Belingeri, MS. solbelingeri@gmail.com. Endocrinóloga Hospital de Agudos J. M. Penna, Buenos Aires Argentina.

Conflictos de interés: los autores manifiestan no tener conflictos de interés

Resumen

La hipercalcemia maligna se define como la presencia de concentraciones elevadas de calcio sérico en contexto de patología tumoral. Es la causa más común de hipercalcemia en pacientes hospitalizados con tumores sólidos o neoplasias hematológicas donde los mecanismos postulados son la presencia de metástasis óseas y/o la secreción de factores activadores de la resorción por las células tumorales. Puede detectarse como hallazgo en el estudio de pacientes asintomáticos o asociarse a manifestaciones clínicas severas que requieren un tratamiento urgente. El abordaje terapéutico debe realizarse de forma interdisciplinaria orientado a normalizar la calcemia, siendo importante el diagnóstico etiológico para adecuar la conducta terapéutica a largo plazo evitando futuras complicaciones.

En este artículo se presenta el caso de una paciente femenina de 43 años inmunosuprimida por HIV con diagnóstico de hipercalcemia sintomática en contexto de patología tumoral y metástasis óseas, su abordaje diagnóstico y terapéutico multidisciplinario con breve revisión del tema.

Palabras Clave: Hipercalcemia. Hipercalcemia Maligna. Metástasis óseas. Bifosfonatos. Denosumab.

Summary

Malignant hypercalcemia is defined as the presence of elevated serum calcium concentrations in the context of tumor pathology. It is the most common cause of hypercalcemia in hospitalized patients with solid tumors or hematological malignancies where the postulated mechanisms are the presence of bone metastases and/or the secretion of resorption-activating factors by tumor cells. It can be detected as a finding in the study of asymptomatic patients or associated with severe clinical manifestations that require urgent treatment. The therapeutic approach should be carried out in an interdisciplinary manner aimed at normalizing calcemia, with the etiological diagnosis being important to adapt the therapeutic conduct in the long term, avoiding future complications. This article presents the case of a 43-year-old female patient immunosuppressed by HIV with a diagnosis of symptomatic hypercalcemia in the context of tumor pathology and bone metastases, its multidisciplinary diagnostic and therapeutic approach with a brief review of the subject.

Key words: Hypercalcemia. Malignant hypercalcemia. Bone metastases. Bisphosphonates. Denosumab.

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia maligna se define como la concentración de calcio supra fisiológica en contexto de patología tumoral, ya sea por tumores que metastatizan en tejido óseo o asociada a la producción de moléculas por parte de la célula tumoral con capacidad de activar la resorción ósea y aumentar la calcemia.

Los niveles de calcemia pueden ir desde leves (10.5-12 mg/dl), moderados (12-14 mg/dl) o severos (mayores a 14 mg/dl) asociados habitualmente a manifestaciones clínicas que constituyen una urgencia endocrinológica.

En este artículo se presenta el caso clínico y manejo interdisciplinario de una paciente que ingresa a la unidad de urgencias con hipercalcemia maligna sintomática, aportando una breve revisión de mecanismos fisiopatológicos y abordaje terapéutico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 43 años con antecedentes de VIH con mala adherencia a la terapia antirretroviral, que consulta al servicio de emergencias por dolor, aumento del diámetro del miembro inferior izquierdo e impotencia funcional. Refiere lumbalgia de 3 meses de evolución sumando, en las últimas tres semanas, debilidad generalizada, hiporexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, y constipación.

Al examen físico se constata edema infra patelar en miembro inferior derecho con signos de Homans y Ollow positivos, dolor a palpación de ambas crestas ilíacas y abdomen levemente distendido, donde se palpa aumento de la tensión abdominal

en hipogastrio y fosa iliaca derecha. El laboratorio de ingreso mostró las siguientes alteraciones: hematocrito 33% (VR: 40-46), Hemoglobina 10.8 g/dl (VR: 13-17), deterioro de la función renal, creatinina 2.35 mg/dl (VR: 0.7-1.2), urea 96 mg/dl (VR: 10-50), clearance de creatinina 27 ml/min, LDH 725 U/L (VR: 135-250), Hiperuricemia 15 mg/dl (VR: 1.5-7.0) y franco incremento de la calcemia 19.11 mg/dl (VR: 8.6-10.2). Se realiza electrocardiograma que evidencia taquicardia sinusal, con acortamiento del intervalo QT, sin signos de isquemia aguda.

La paciente es valorada en primera instancia por el servicio de endocrinología instaurándose tratamiento de la hipercalcemia sintomática severa, con hidratación parenteral amplia y aporte endovenoso (EV) de furosemida 20 mg cada 12 horas e hidrocortisona 200 mg a pasar en 24 horas. Se completa estudio con metabolismo fosfocálcico en orina de 24 Hs, marcadores de remodelado óseo (Fosfatasa Alcalina/FAL, Fosfatasa ósea/FAO, Telopéptidos del Colágeno Tipo I/Beta Cross Lap), dosaje de 25OH Vitamina D y Parathormona molecular intacta (PTHi). La ultrasonografía Doppler confirma diagnóstico de trombosis venosa profunda fémoro poplítea derecha y se inicia anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. Se realiza Tomografía Computada (TC) de abdomen y pelvis contrastada, donde se observa tumoración voluminosa abdominal con infiltración de la cortical sacra asociada a múltiples imágenes osteolíticas vertebrales sugestivas de secundarismo óseo (Figuras 1 a 3). Con dichos resultados se confirma hipercalcemia maligna en contexto de tumor abdominal y metástasis óseas.

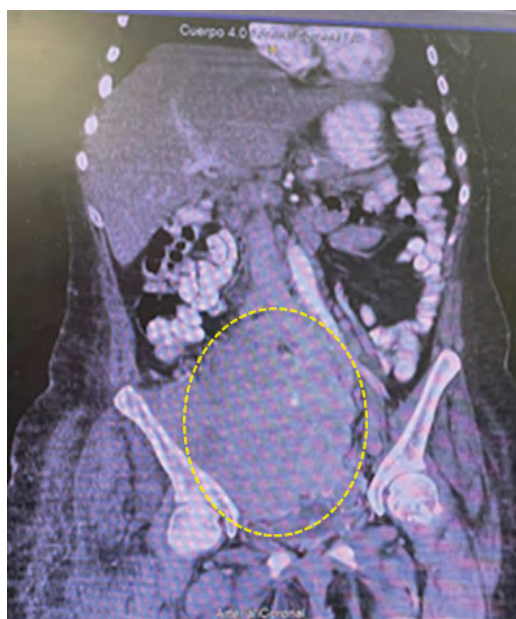


Figura 1. TC de abdomen y pelvis contrastada. Corte coronal. Se observa, en el área marcada con línea de puntos, tumoración de densidad de partes blandas en región hipogástrica y fosa iliaca derecha de 143 x 137 mm.

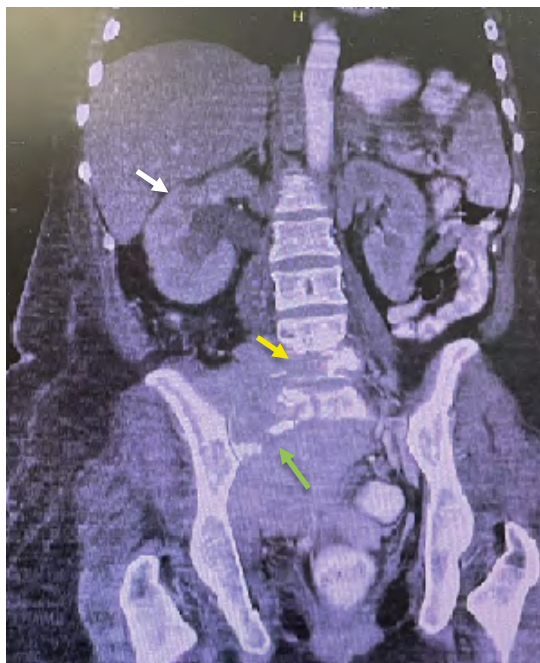


Figura 2. TC de abdomen y pelvis contrastada. Corte coronal. Se evidencia hidronefrosis derecha (flecha blanca) y compromiso de la cortical ósea generando lisis del alerón sacro derecho (flecha amarilla) e imágenes de aspecto lítico en cuerpo vertebral de D2, L1, L4, Y L5 (flecha verde).

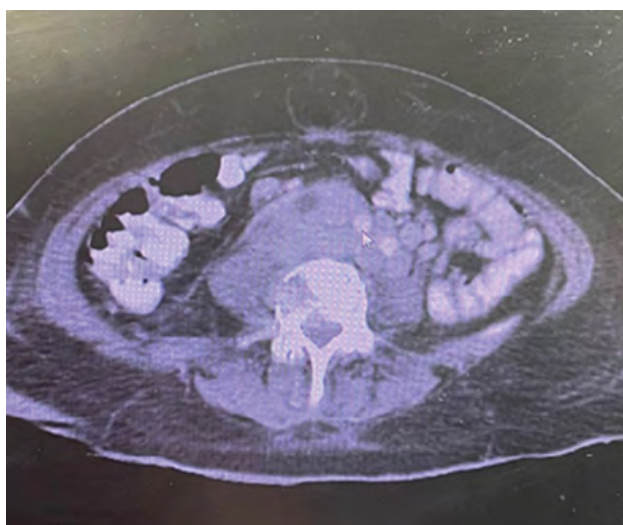


Figura 3. TC de abdomen y pelvis contrastada. Corte axial. Tumoración abdominal y adenomegalias retroperitoneales que comprometen los vasos ilíacos con invasión vertebral.

Los resultados del estudio fosfocálcico post tratamiento agudo mostraron mejoría de la calcemia (12 mg/dl), recuperación de la función renal, hipovitaminosis D (25OHD 13.68 ng/dl) e incremento de marcadores de remodelado óseo FAL 260 VR: 40-130 y Beta Cross Lap 3,17 VR: <0.57). Se suplementa con vitamina D3 100.000 UI cada 15 días y planifica tratamiento con bifosfonatos (Ácido zoletrónico 4 mg / trimestral) para sostener control de la calcemia y metástasis óseas. Traumatología evalúa las lesiones óseas sin evidencia de inestabilidad de columna manteniendo conducta expectante. Se realiza biopsia percutánea con diagnóstico anatómopatológico de Linfoma B de alto grado continuando seguimiento conjunto con hematología, infectología, endocrinología y clínica médica.

REVISIÓN Y DISCUSIÓN

El fenómeno de remodelado óseo es el mecanismo regulador de la calcemia más potente, ya que el tejido óseo reserva el 99% del calcio corporal. Las células osteoformadoras (osteoblastos y osteocitos) y las resorptivas (osteoclastos) son las involucradas en dicho fenómeno que permite la mantención de la masa ósea. La principal vía de activación del remodelado está mediada por PTH aunque otras citoquinas y hormonas pueden intervenir en la activación de osteoclastos aumentando la resorción y la calcemia⁽¹⁾.

La PTH actúa sobre receptores de membrana activando osteoblastos los cuales liberan la molécula soluble RANK-L (ligando de receptor activador del factor nuclear KappaB). El RANK-L interaccio-

na con su receptor RANK en células precursoras de osteoclastos favoreciendo la diferenciación de las mismas a osteoclastos maduros con activación de la resorción ósea. Durante el proceso de osteoformación, los osteoblastos aumentan la secreción de osteoprotegerina (OPG), molécula inhibidora de RANK-L que favorece la actividad osteoblástica con el depósito de nueva matriz ósea. Este fenómeno permite la mantención de una masa ósea estable durante toda la vida teniendo desbalances fisiológicos a expensas de la formación durante el crecimiento y de la resorción durante el clímax. Situaciones patológicas como las neoplasias pueden alterar el remodelado óseo con complicaciones como osteólisis y fracturas y/o hipercalcemia maligna^(2,3).

La PTH es una hormona hipercalcemiantes que no solo activa la resorción ósea, sino que también media a nivel renal la reabsorción tubular distal de calcio y activación de la enzima 1α Hidroxilasa (1α OHlase). La misma es la encargada de catalizar la conversión de 25OH Vitamina D, a su forma activa 1-25 OH vitamina D favoreciendo la absorción de calcio en el intestino delgado^(1,2).

Otras moléculas que intervienen en la regulación del fenómeno de remodelado son las interleuquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF alfa), prostaglandinas, hormonas como la T3 y el péptido relacionado con la PTH (PTHrp). Esta molécula, cuyo gen se localiza en el cromosoma 12, comparte similitud del extremo NH2 terminal con PTHi e interactúa con receptores de PTH Tipo 1 (PTH1R) generando un efecto PTH similar^(4,5).

Las metástasis osteolíticas generan desbalance del remodelado a expensas de la resorción asociándose a pérdida de masa ósea, fragilidad, posibilidad de fracturas patológicas y/o hipercalcemia con las consecuencias clínicas y metabólicas que esto conlleva.

Los mecanismos fisiopatológicos asociados a hipercalcemia maligna son:

1) Células tumorales que expresan y secretan RANK-L: la expresión de RANK-L está descrita en células mamarias y linfocitos T, por lo tanto, neoplasias de la mama o hematológicas pueden cursar con hipercalcemia tumoral mediada por secreción de RANK-L y activación directa de osteoclastos⁽⁶⁾.

2) Síntesis de PTHrp: el péptido similar PTH puede activar la resorción ósea con efecto hipercalcemiantes, así como también cumplir otras funciones relacionadas a PTH como la reabsorción tubular renal de calcio y activación de vitamina D. Este mecanismo corresponde al 80% de las causas de hipercalcemia maligna asociada a tumores sólidos como los primarios de Mama, Pulmón y Riñón^(5,7).

Se ha descrito también la secreción ectópica de PTHi por células de tumores de ovario, pulmón, estómago, páncreas o derivados del neuroectodermo. Y aunque es poco frecuente (menos del 1% de las causas de hiperparatiroidismo primario) cabe mencionar el carcinoma paratiroideo como causa de hipercalcemia maligna asociada a PTHi.

3) Secreción de citoquinas proinflamatorias y factores de Crecimiento (GFs): las células tumorales metastásicas que invaden el tejido óseo pueden secretar interleuquinas (IL) y factores de crecimiento (GF) activando en el hueso la diferenciación de osteoclastos y la resorción generando un círculo vicioso de retroalimentación que mantiene la hipercalcemia sostenida. Este mecanismo prevalece en las metástasis osteolíticas o el mieloma múltiple donde el exceso de resorción genera pérdida de hueso trabecular, fragilidad y fracturas en contexto de hipercalcemia.

4) Mediada por Calcitriol: asociada a expresión de la enzima 1α OHlase por las células tumorales. Esta enzima convierte vitamina D a su forma activa favoreciendo la absorción intestinal de calcio con hipercalcemia. Este mecanismo es frecuente en las neoplásicas hematológicas (mieloma, leucemias, linfomas). Permite explicar también la hipercalcemia relacionada con patologías granulomatosas como tuberculosis y sarcoidosis^(4,6).

Dichos mecanismos pueden coexistir para una misma patología tumoral. Por ejemplo, en el cáncer de mama la hipercalcemia puede estar relacionada a síntesis de IL proinflamatorias, de RANK-L y/o PTHrp por parte de las células tumorales metastásicas.

El abordaje diagnóstico de todo paciente que ingrese por sospecha de hipercalcemia tumoral, debe incluir laboratorio con metabolismo fosfocálcico completo (calcemia, fosfatemia, calcio iónico) albumina (para calcular el calcio corregido), PTHi y 25OHVitD. Sumar parámetros urinarios (calciuria, fosfaturia, creatinuria) y clearance de creatinina en orina de 24 horas. Asociar hemograma, hepatograma, glucemia, ionograma, urea y creatinina. Es importante incluir en la evaluación del paciente proteinograma electroforético, marcadores de remodelado óseo de formación (FAL y FAO) y de resorción (Beta Cross Lap).

Los valores de calcemia también son predictores de etiología neoplásica. Calcemias mayores a 13 o 14 mg/dl dan sospecha de hipercalcemia tumoral. De igual manera la coexistencia de manifestaciones clínicas esqueléticas junto a imágenes osteolíticas o fracturas patológicas.

Las hipercalcemias malignas suelen asociarse a concentraciones bajas de PTHi ya que están

mediadas por otros mecanismos PTH independientes (ILs, GFs, PTHrp, calcitriol) y el exceso de calcio inhibe la síntesis de parathormona en las glándulas paratiroides. Por tal motivo es fundamental la medición de PTHi para orientar el diagnóstico de la hipercalcemia dependiente o independiente de parathormona.

El deterioro óseo, la fragilidad y las fracturas son consecuencias del efecto directo de la osteólisis metastásica, pero en la hipercalcemia maligna debemos recordar los efectos secundarios sistémicos del excesivo aumento de calcio sostenido en el tiempo. Se debe monitorear la función cardíaca para detectar cambios secundarios a hipercalcemia como intervalo Q-T corto, supradesnivel del segmento S-T y arritmias. Puede haber alteraciones neurocognitivas (irritabilidad, confusión, coma) y por exceso de excreción renal de calcio deterioro de la función renal. También pueden asociarse cuadros gastrointestinales de náuseas, vómitos y diarrea hasta pancreatitis aguda y manifestaciones musculares como fasciculaciones y/o mialgias.

Una correcta anamnesis sobre antecedentes clínicos junto al examen físico, permiten establecer el diagnóstico presuntivo y orientar estudios complementarios que dirijan la propuesta terapéutica más adecuada en cada caso.

El tratamiento del paciente sintomático debe ser instaurado en carácter de urgencia apuntado a normalizar la calcemia y remisión de los síntomas. Las pautas generales de hidratación parenteral deben administrarse monitorizando la función cardíaca del paciente y puede sumarse al plan terapéutico el uso de diuréticos de asa (furosemida) o glucocorticoides.

Los bifosfonatos son las drogas de elección por su potente efecto antirresortivo y apoptótico sobre osteoclastos, que tiene la particularidad de sostenerse en el tiempo permitiendo espaciar lapsos de aplicación. La vía de administración más utilizada es la endovenosa, logrando un efecto terapéutico más potente, siendo los fármacos más utilizados, el ácido zoledrónico 4 mg o el pamidronato 90 mg. Es fundamental contar con el recuento de glóbulos blancos y valorar la función renal previa a la infusión, ya que leucopenia o clearance de creatinina menor a 35 ml contraindican el uso de bifosfonatos⁽⁸⁾.

Es importante conocer que el efecto bifosfonato inicia 48-72 Hs luego de la aplicación y se hace efectivo a los 7 días aproximadamente, por tal motivo no esperemos que la calcemia retorne inmediatamente a la normalidad, sino que el efecto va a

ser progresivo y por su alta eficacia hay que estar atento a la aparición de hipocalcemia transitoria.

En casos donde está contraindicado el uso de bifosfonatos, el denosumab 120 mg, un anticuerpo monoclonal inhibidor de RANK-L está indicado en la hipercalcemia tumoral. Se aplica por vía subcutánea y tiene un efecto más potente de control de la calcemia que los bifosfonatos habiéndose descriptos casos de hipocalcemia más frecuentemente. El efecto denosumab inicia a los 3 días de la aplicación y puede durar hasta 1 mes.

Los antirresortivos (bifosfonatos y denosumab) son efectivos en el control de la calcemia y en el tratamiento de las metástasis óseas protegiendo al paciente de fracturas patológicas, pero su efecto es transitorio. Por tal motivo el tratamiento debe ser sostenido en el tiempo monitoreando las concentraciones de calcio y vitamina D antes de cada aplicación de antirresortivo⁽⁹⁾.

También se han descriptos efectos antitumorales directos del ácido zoledrónico (anti angiogénico y activador de linfocitos T citotóxicos) e indirectos como inducción de apoptosis, disminución la adhesión de las células tumorales al hueso y protector de la invasión de la matriz extracelular. En cuanto al denosumab su efecto antitumoral beneficioso estaría ligado al cáncer de mama cuyas células expresan RANK-L^(8,9).

En las hipercalcemias mediadas por calcitriol es útil el uso de glucocorticoides por su capacidad de inhibir la $1\alpha\text{OH}$ lasa de vitamina D e inducir efecto hipercalcúrico. Los fármacos propuestos son hidrocortisona en altas dosis de 200-400 mg/día o metilprenisona 60 mg/día durante la primera semana de tratamiento.

El concepto del efecto reversible del tratamiento es fundamental porque de no continuar medidas sostenidas mientras el paciente siga con patología activa la posibilidad de recidiva de hipercalcemia maligna es habitual^(1,4).

CONCLUSIÓN

La hipercalcemia tumoral es una condición de complejo manejo, que debe ser abordada en forma multidisciplinaria donde el foco de los médicos tratantes debe estar puesto en conocer los mecanismos de hipercalcemia tumoral para un correcto abordaje del paciente tendiendo a resolver en el agudo la urgencia y establecer diagnóstico etiológico y diferencial con el fin de adecuar el tratamiento correcto en el largo plazo para evitar complicaciones y recidivas.

Referencias

1. David Goltzman. Pathophysiology of Hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 50 (2021) 591–607.
2. Nateli e Guzano, John Bilezikian. Parathyroid Hormone in the Evaluation of Hypercalcemia *JAMA* Dic24/31, 2014. Vol312. Num 24.
3. Trials Humaid Al Farii, Abbey Frazer, Leila Farahdel, Saud Alfayez, and Michael Weber. Zoledronic Acid Versus Denosumab for Prevention of Spinal Cord Compression in Advanced Cancers With Spine Metastasis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Global Spine Journal 2020, Vol. 10(6) 784-789
4. Jaime Fornetti, Alana L Welm and Sheila A Stewart. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. xx, No. xx, Month 2018, pp 1–15
5. Peter Donovan et al. PTHrp – Mediated Hypercalcemia: Causes and Survival in 138 patients. *JCEM* May 2015, 100(5): 2024-2029
6. Stine Rasch, Thomas Lund, Jon Thor Asmusse, Anne Lerbberg Nielsen, Rikke Faebo Larsen, Mikkel Osterheden Andersen and Niels Abildgaard. Multiple Myeloma Associated Bone Disease. *Cancers* 2020, 12, 2113; doi:10.3390/cancers12082113
7. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. Joshua D. Maier, MD and Steven N. Levine. *Journal of Intensive Care Medicine* 2015, Vol. 30(5) 235-252
8. Marlene Chakhtoura, Ghada El-Hajj Fuleihan. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 50 (2021) 781–792.
9. Denosumab for treatment of hipercalcemia of Malignancy. Mimi i Hu, et al. *JCEM*. Sept 2014, 99(9): 2144-3152.



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

Impacto de las terapias para la atrofia vulvovaginal en la calidad de vida de mujeres posmenopausicas en el estudio CRETA medida mediante la escala Cervantes.

Impact of vulvovaginal atrophy therapies on postmenopausal women's quality of life in the CRETA study measured by the Cervantes scale

Palacios S¹, Sanchez-Borregob R², Suarez Alvarezc B³, Lugo Salcedod F⁴, Gonzalez Calvoe AJ⁵, Quijano Martínez JJ⁵, Cancelof MJ⁶, Faserog M⁷.

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Palacios Institute of Women's Health, Madrid, Spain.

² Department of Obstetrics and Gynecology, Teknon Clinic, Barcelona, Spain.

³ Department of Obstetrics and Gynecology, HM San Francisco, Le'on, Spain.

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, MD Clinic Woman, Barcelona, Spain.

⁵ Medical Affairs Department Shionogi, Madrid, Spain.

⁶ Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Guadalajara, Guadalajara, Spain.

⁷ Corofas Menopause, Corofas Clinic, Madrid, Spain.

Maturitas 172 (2023) 46–51

ABSTRACT

Objective: To assess the correlation of different vulvovaginal atrophy therapeutic options with the quality of life of postmenopausal women.

Study design: The CRETA study is a descriptive, observational, cross-sectional, multicenter study designed to measure, besides treatment satisfaction and adherence, the quality of life of postmenopausal women diagnosed with vulvovaginal atrophy in 29 hospitals and centers across Spain.

Main outcome measures: The study enrolled postmenopausal women currently receiving treatment with vaginal moisturizers, local estrogen therapy or ospemifene. Clinical features and treatment perceptions were collected by self-report questionnaire and quality of life was evaluated using the Cervantes scale.

Results: Among the 752 women included, the ospemifene cohort showed a statistically significant lower global score (44.9 ± 21.7) on the Cervantes scale (and therefore, a better quality of life) than the cohorts treated with moisturizers ($52.5 \pm$

21.6 , $p = 0.003$) or local estrogen therapy (49.2 ± 23.8 , $p = 0.0473$). In the analysis by domains, ospemifene-treated women showed statistically significant better scores in menopause & health and psychological status than moisturizers-treated women ($p < 0.05$). In the domains of sexuality and couple relations, the score for the quality of life of the ospemifene cohort was statistically significantly better than the scores in either of the cohorts treated with moisturizers ($p < 0.001$) or local estrogen therapy ($p < 0.05$).

Conclusions: Postmenopausal women diagnosed with vulvovaginal atrophy and treated with ospemifene have better quality of life than women treated with vaginal moisturizers or local estrogen therapy. The improvement observed with ospemifene is more remarkable in those aspects related to sex life and couple relations.

Keywords: Menopause. Vulvovaginal atrophy. Ospemifene. Surveys and questionnaires. Quality of life. Cervantes scale

COMENTARIO

Dra Carolina M. Orrigo

Médica ginecóloga y obstetra. A cargo del consultorio de alto riesgo en diabetes gestacional en el Hospital Santojanni. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

En el presente estudio, publicado en la revista *Maturitas* en junio de 2023, el Dr. Palacios y su equipo, investigan el impacto de las terapias para la atrofia vulvovaginal en la calidad de vida de mujeres posmenopáusicas, utilizando la escala de Cervantes para medir los resultados. El equipo de investigación cuenta con más de cien ensayos clínicos como investigadores principales y más de cuatrocientas publicaciones en libros y revistas científicas. Su trabajo ha tenido un impacto significativo en el campo de la ginecología y la obstetricia, siendo este estudio un ejemplo más de su dedicación en el abordaje de los desafíos específicos que enfrentan las mujeres posmenopáusicas, proporcionando datos cruciales para la mejora de la calidad de vida.

El CRETA (Cross Transversal European Study on Adherence) fue un estudio descriptivo, observacional, transversal y multicéntrico realizado en 29 hospitales y centros públicos y privados de toda España desde junio de 2020 hasta septiembre de 2021. El objetivo principal fue medir la satisfacción en el tratamiento en mujeres posmenopáusicas con atrofia vulvovaginal (AVV). Entre los objetivos secundarios, el estudio evaluó la calidad de vida de las pacientes con respecto a tres tratamientos diferentes para la AVV, lo cual es el foco del presente artículo. Hoy sabemos que la AVV es una condición frecuente en mujeres posmenopáusicas caracterizada por sequedad, adelgazamiento y falta de elasticidad en las paredes vaginales y que estas características subyacentes pueden derivar en una serie de síntomas molestos como la dispareunia, irritación, dolor e infecciones urinarias recurrentes. El 40% al 50% de las mujeres posmenopáusicas experimentan algún grado de atrofia y es evidente que estas cifras actúan como un motor impulsor para las investigaciones en este campo.

Las participantes del estudio CRETA, corresponden a mujeres con menopausia natural con al menos un año de amenorrea y diagnosticadas clínicamente con AVV leve, moderada o grave. Las mujeres habían recibido tratamiento para la AVV con humectantes vaginales, terapia con estrógenos locales (LET) u ospemifeno durante al menos 3 meses. Cada mujer llenó un cuestionario estructurado

que incluía datos demográficos, antropométricos y clínicos, además de preguntas sobre la satisfacción y adherencia al tratamiento instaurado (cuestionario de Cervantes).

La escala Cervantes está diseñada para medir la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas donde la puntuación más baja indica mejor calidad de vida. Es un cuestionario breve y fácil de administrar que consta de 31 ítems que miden las condiciones climatéricas en las últimas 4 semanas. Las preguntas se agrupan en cuatro dominios: menopausia y salud (con tres subdominios: síntomas vasomotores, salud y envejecimiento), salud psicológica, sexualidad y relaciones de pareja. En este estudio se evaluaron distintos dominios y el ospemifeno resultó superior en varias áreas y en otras, no se observaron diferencias. En el dominio de menopausia y salud, las mujeres que tomaron ospemifeno obtuvieron la puntuación más baja o sea mejor calidad de vida que los humectantes vaginales, pero no frente a la LET. En cuanto a los síntomas vasomotores, el grupo ospemifeno no mostró diferencias estadísticamente significativas con los humectantes o la LET, lo cual fue esperable debido a su naturaleza como modulador selectivo de la recaptación de estrógenos (SERM) lo cual genera que su acción sea específica sobre los receptores en el tejido vaginal sin influir en los centros termorreguladores del hipotálamo.

El ospemifeno muestra tener mejores resultados en el ámbito de la sexualidad frente a los otros dos, lo que indica una mejor calidad de vida sexual. Lo cual puede deberse a la acción específica del ospemifeno con los receptores de estrógeno en el tejido vaginal lo que mejora la lubricación y disminuye la dispareunia. El estudio nos revela una mejoría en las relaciones de pareja, que podría estar vinculado con la mejoría en la intimidad y la comunicación por la ausencia del dolor, pues sentirse físicamente mejor puede traducirse en una mayor confianza y autonomía.

El estudio CRETA nos detalla como el uso de ospemifeno puede tener cierta ventaja para la paciente debido a su uso oral, lo que puede interpretarse como algo más sencillo de administrar y mejorar la adherencia al tratamiento.

Aunque el ospemifeno se presenta como una opción práctica, el estudio no incluyó terapias emergentes como el tratamiento láser y terapia con prasterona, lo que le daría un enfoque más inclusivo y completo. El tamaño de la muestra de este trabajo se convierte sin duda, en una de las fortalezas del

estudio y su diseño multicéntrico, con la inclusión de 29 hospitales, aporta diversidad de participantes y aumenta la universalidad de los resultados. De todas formas un mayor seguimiento, podría proporcionar mejor comprensión de los efectos a largo plazo de las terapias.

Con respecto a la escala Cervantes utilizada en el estudio CRETA, proporciona una base sólida para evaluar la calidad de vida de las pacientes posmenopáusicas. Sin embargo podría considerarse la adición de dominios que evalúen la autonomía y la decisión de las mujeres sobre su salud y bienestar y otro que cuestione cómo la menopausia afecta la vida sociolaboral de las mujeres y cómo el empleo de las terapias, podrían mejorar estos aspectos. Por último, poder incluir otra área donde se evalúe la utilización de las diferentes terapias según los dis-

tintos grupos socioeconómicos, culturales y étnicos, permitiría garantizar que las estrategias utilizadas, sean efectivas e inclusivas para todas las mujeres.

A pesar de las limitaciones mencionadas, el estudio CRETA ofrece una valiosa contribución al campo de la salud de la mujer al evaluar de manera integral el impacto de los tratamientos de la AVV en la calidad de vida de las pacientes posmenopáusicas. También aporta un enfoque detallado en la satisfacción y calidad de vida de las pacientes proporcionando datos robustos y aplicables en la práctica ginecológica.

Este estudio demuestra que el ospemifeno no solo es efectivo en el alivio de los síntomas, sino que también mejora significativamente la calidad de vida de las mujeres, posicionándose como una posible opción terapéutica valiosa.

Referencias

1. S. Palacios, R.E. Nappi, N. Bruyniks, M. Particco, N. Panay, EVES Study Investigators, The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause, *Climacteric* 21 (3) (2018) 286–291, <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>
2. A. Cagnacci, A. Xholl, M. Venier, Ospemifene in the management of vulvar and vaginal atrophy: focus on the assessment of patient acceptability and ease of use, *Patient Prefer. Adherence* 14 (2020) 55–62, <https://doi.org/10.2147/ppa.s203614>.
3. B.M. Faight, G. Soulban, J. Yeaw, et al. Ospemifene versus local estrogen: adherence and costs in postmenopausal dyspareunia, *J. Comp. Eff. Res.* 8 (13) (2019) 1111–1123, <https://doi.org/10.2217/cer-2019-0091>.
4. A. Lev-Sagie. Vulvar and vaginal atrophy: physiology, clinical presentation, and treatment considerations, *Clin. Obstet. Gynecol.* 58 (3) (2015) 476–49.
5. S.A. Kingsberg, M. Krychman, S. Graham, B. Bernick, S. Mirkin, The Women's EMPOWER Survey: identifying women's perceptions on vulvar and vaginal atrophy and its treatment, *J. Sex. Med.* 14 (3) (2017) 413–424. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.010>.
6. R.E. Nappi, S. Palacios, N. Bruyniks, M. Particco, N. Panay, EVES Study Investigators, The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey, *Menopause* 26 (5) (2019) 485–491, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001260>.
7. R.E. Nappi, S. Palacios, N. Panay, M. Particco, M.L. Krychman, Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the european REVIVE survey, *Climacteric* 19 (2) (2016) 188–197. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1107039>.
8. S. Palacios, M.J. Cancelo, C. Castelo Branco, P. Llaneza, F. Molero, R. Sanchez Borrego, Vulvar and vaginal atrophy as viewed by the Spanish REVIVE participants: symptoms, management and treatment perceptions, *Climacteric* 20 (1) (2017) 55–61, <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1262840>.



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

Fertilidad II

Los caminos de la vida en un compendio de alcance internacional

Fertility II
The paths of life in a compendium of international scope

Dr. Martín Rotella

Médico Gineco-Obstetra Endocrinología Ginecológica y Reproducción. Médico Interno Hospital General de Agudos Ramos Mejía. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. Docente de Grado y Post Grado en Salud Reproductiva y Sexual de la Licenciatura en Obstetricia de la Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Revista-libro de Medicina Reproductiva. Año II, N° 2, 2024.
DIGITAL EDITION at <https://aysha.com.ar/libros.php?pagina=8>

RESUMEN

Resumen

La aparición de un nuevo volumen sobre fertilidad y medicina reproductiva amerita ser saludada con entusiasmo. Se trata de un exhaustivo compendio de artículos organizado por el doctor Martín Rotella, quien reunió a quince especialistas de la Argentina y el mundo para ampliar los alcances de la divulgación científica en el campo de la medicina reproductiva. La obra aborda temas como los avances en tecnologías de reproducción asistida, nuevas técnicas y tratamientos en fertilidad, aspectos psicológicos y emocionales de la infertilidad, casos clínicos, estudios recientes, aspectos éticos y políticos. Ofrece un recorrido por los temas básicos y de vanguardia en salud reproductiva. Desde la urgencia contemporánea por la longevidad, los avances en la nutrición y los aportes que la tecnología ha hecho en los últimos años, como la aplicación de células madre en la medicina regenerativa o los tratamientos de transferencia de huso. Los autores convocados son expertos de renombre nacional e internacional en el campo de la fertilidad y la salud femenina. Esta obra está dirigida, con agudeza y lenguaje accesible, a expertos médicos, docentes, a quienes transitan la búsqueda de fertilidad y a todo lector que se acerque por primera vez al tema.

Palabras clave: Fertilidad. Reproducción asistida. Endocrinología. Ginecología. Genética. Ética.



ABSTRACT

The appearance of a new volume on fertility and reproductive medicine deserves to be greeted with enthusiasm. It is an exhaustive compendium of articles organized by Dr. Martín Rotella, who brought together fifteen specialists from Argentina and the world to expand the scope of scientific dissemination in the field of reproductive medicine. The book addresses topics such as advances in assisted reproduction technologies, new fertility techniques and treatments, psychological and emotional aspects of infertility, clinical cases, recent studies, ethical and political aspects. It offers a tour of the basic and cutting-edge issues in reproductive health. From the contemporary urgency for longevity, advances in nutrition and the contributions that technology has made in recent years, such as the application of stem cells in regenerative medicine or spindle transfer treatments. The authors convened are nationally and internationally renowned experts in the field of fertility and women's health. This work is addressed, with acuity and accessible language, to medical experts, teachers, those who are in search of fertility and to any reader who approaches the subject for the first time.

Keywords: Fertility. Assisted reproduction. Endocrinology. Gynecology. Genetics. Ethics.



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

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, ciudad y país de dicha/s institución/es; 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)

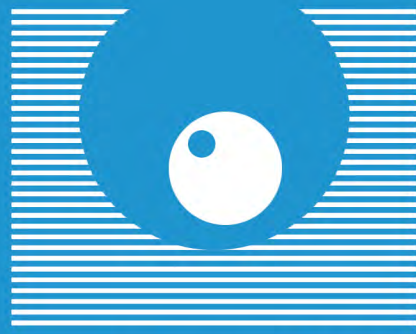
Entidad editora

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**