

# Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



"Olas de calor en Buenos Aires, Argentina, y Calidad del Semen"  
El análisis realizado sobre más de 50 000 hombres reveló un efecto negativo de las olas de calor sobre varios parámetros seminales: número, motilidad y morfología espermáticas.

## ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de resultados de la reclasificación postparto en mujeres diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional

**Camin P, Bustos V, Votta R, Di Sibio A, Fabiano P, Poncelas M.**

## REVISIÓN

Pubertad precoz central en niñas

**Villegas N, Serralta L**

## CASO CLÍNICO

Desafíos clínicos en la transición de género en un varón trans con síndrome metabólico y trastornos psiquiátricos en el contexto de la menopausia

**Orriago AB, Sigal M, Llano M, Cruzado I**

## ANÁLISIS DE LA LITERATURA

Impacto de las olas de calor en la calidad del semen: Un estudio retrospectivo en Argentina entre 2005 y 2023

**Vazquez-Levin MH, Verón GL, Manjon AA, Rusticucci M**

## NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

Vitamina D para la prevención de enfermedades: Una guía de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología

**Demay MB, Piñas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al.**



# Curso Universitario de Especialización Superior en Climaterio

“De la comprensión desde la endocrinología ginecológica al tratamiento integral del climaterio”.

Edición 2025

¡ABIERTA LA  
INSCRIPCIÓN!

Modalidad  
virtual

FACULTAD DE  
CIENCIAS MÉDICAS



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

- ✓ Duración del curso: 8 módulos.
- ✓ Fecha de inicio: 2do sábado de abril del 2025.
- ✓ Talleres de casos clínicos con aplicación de los conocimientos adquiridos en las clases teóricas grabadas.
- ✓ Interacción con expertos de reconocida trayectoria y alto nivel académico.
- ✓ Duración de los encuentros: 4 horas.



Más información [www.saegre.org.ar](http://www.saegre.org.ar)

El método SAEGRE para la formación continúa.  
SAEGRE es excelencia académica.

## COMITÉ EDITORIAL

### Directora Científica:

**Dra. María Soledad Belingeri.** Jefe Sección Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Agudos José María Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Profesora Adjunta del Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

### Secretaria:

**Dra. Yanina Azas.** Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad de Buenos Aires, Argentina. Especialista en Endocrinología Ginecológica y de la Reproducción. Especialista en Medicina Reproductiva. Equipo de Fertilidad, Ministerio de Salud, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Staff Centro de Estudios en Genética y Reproducción. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Editoras Asociadas:

**Dra. Ana Guadalupe Rolo.** Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en Epidemiología y Salud Pública. Instituto Nacional de Estadísticas "Dr. Juan H. Jara", Universidad de Buenos Aires, 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, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Paula Torres.** Médica Especialista en Ginecología de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina. Médica de Planta Consultorio de Ginecología en Adolescentes y Planificación Familiar Hospital Zonal de Agudos "Dr. Ricardo Gutierrez", La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Dra. Carolina Orrigo.** Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Buenos Aires, Argentina. Médica de Planta, Consultorio de Alto Riesgo. Hospital de Agudos "Donación Francisco Santojanni", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

## COMISIÓN DIRECTIVA 2025

### Presidenta

Prof. Dra. Blanca M. Campostrini

### Vicepresidenta

Dra. Sandra C. Demayo

### Secretario General

Dr. Fabián Gomez Giglio

### Prosecretaria

Dra. Yamile Mocarbel

### Tesorera

Dra. Yanina Azas

### Protesorera

Dra. Karina Stemberg

### Vocales Titulares

Dra. Soledad Belingeri

Prof. Dra. María Mercedes Lasaga

Dra. Carolina Simonet

Dr. Ignacio Castagnasso

### Vocales Suplentes

Dra. Valeria Servetti

Bioq. Estela D'Isa

Dra. Fernanda González de Chazal

### Comisión Revisora de Cuentas

#### Miembros Titulares

Dra. Silvana Perez Andrada

Dra. María Teresa Brasesco

Dra. Paula Andrea Torres

#### Miembros Suplentes

Dr. Santaella Hernán

Dra. Carolina Yulan

Dra. María José Iturria

### Directora Académica

Dra. Sandra Demayo

### 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. Carolina 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

## 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 2469-0252 (en línea)

## Periodicidad

Semestral

## Producción y comercialización

SAEGRE

## Diseño gráfico

Glicela Díaz



# Curso Universitario Avanzado en Ginecología Infanto Juvenil

“Atención integral de la salud de la adolescente desde la perspectiva de la Endocrinología Ginecológica”.

Edición 2025

¡ABIERTA LA  
INSCRIPCIÓN!

Modalidad  
virtual

FACULTAD DE  
CIENCIAS MÉDICAS



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

- ✓ Duración del curso: 6 módulos.
- ✓ Fecha de inicio: 1er sábado de mayo del 2025.
- ✓ Talleres de casos clínicos con aplicación de los conocimientos adquiridos en las clases teóricas grabadas.
- ✓ Interacción con expertos de reconocida trayectoria y alto nivel académico.
- ✓ Duración de los encuentros: 4 horas.



Más información [www.saegre.org.ar](http://www.saegre.org.ar)

El método SAEGRE para la formación continúa.  
SAEGRE es excelencia académica.

Cursos únicos por la excelencia académica y el alcance y profundidad en sus programas, brindados por un prestigioso equipo docentes de reconocimiento internacional.

El método SAEGRE para la formación continúa. SAEGRE es excelencia académica.

## XVI Curso BIANUAL de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Edición 2025-2026

**Modalidad de cursada:** on-line.

Se compone de encuentros sincrónicos por Zoom para la aplicación práctica de los conocimientos adquiridos en las clases teóricas grabadas en interacción con expertos de reconocida trayectoria y alto nivel académico.

**Duración del curso:** 2 años.

**Fecha de inicio:** 3er viernes de abril del 2025.

**Duración de los encuentros:** 4 horas.

## Curso Universitario de Especialización Superior en Climaterio

**Directores:**

- Dra. Sandra. C. Demayo
- Prof. Blanca M. Campostrini
- Prof. Dra. María Mercedes Lasaga

**Coordinadores:**

- Dra. Yanina Azas
- Dra. Carolina Simonet
- Bioquímica Estela D'Iza

**Secretarios:**

- Dra. Mariana Jarlip
- Dr. Ignacio Castagnasso
- Dra. María Teresa Brasesco

## Curso Universitario Avanzado en Ginecología Infante Juvenil.

"Atención integral de la salud de la adolescente desde la perspectiva de la Endocrinología Ginecológica".

**Directores:**

- Dra. Sandra. C. Demayo
- Prof. Blanca M. Campostrini
- Dra. Carolina Simonet

**Coordinadores:**

- Prof. Dra. María M. Lasaga
- Prof. Soledad Berlingeri
- Dra. Natalia Villegas
- Dra. Yanina L. Azas

**Secretarias:**

- Dra. Paula Torres
- Dra. Rocio Córdoba
- Dr. Hernán Santaella

## Publicación indizada en:



## Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

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

Tel.: (5411) 4961-0290.

Email: [saegre@saegre.org.ar](mailto:saegre@saegre.org.ar) Sitio web: [www.saegre.org.ar](http://www.saegre.org.ar)

# XVI Curso Bianual de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva.

Edición 2025 - 2026



¡ABIERTA LA  
INSCRIPCIÓN!

Modalidad  
virtual

- ✓ Duración del curso: 2 años.
- ✓ Fecha de inicio: 3er viernes de abril del 2025.
- ✓ Talleres de casos clínicos con aplicación de los conocimientos adquiridos en las clases teóricas grabadas.
- ✓ Interacción con expertos de reconocida trayectoria y alto nivel académico.
- ✓ Duración de los encuentros: 4 horas.

Más información [www.saegre.org.ar](http://www.saegre.org.ar)

El método SAEGRE para la formación continúa.  
SAEGRE es excelencia académica.

## ÍNDICE

### ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de resultados de la reclasificación postparto en mujeres diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional 9

Camin P, Bustos V, Votta R, Di Sibio A, Fabiano P, Poncelas M.

### REVISIÓN

Pubertad precoz central en niñas 21

Villegas N, Serralta L

### CASO CLÍNICO

Desafíos clínicos en la transición de género en un varón trans con síndrome metabólico y trastornos psiquiátricos en el contexto de la menopausia 30

Orrigo AB, Sigal M, Llano M, Cruzado I

### ANÁLISIS DE LA LITERATURA

Impacto de las olas de calor en la calidad del semen: Un estudio retrospectivo en Argentina entre 2005 y 2023 35

Vazquez-Levin MH, Verón GL, Manjon AA, Rusticucci M

### NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

Vitamina D para la prevención de enfermedades: una guía de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología 43

Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al.

## INDEX

### ORIGINAL ARTICLE

*Outcome evaluation of postpartum reclassification in women diagnosed with gestational diabetes mellitus* 9

Camin P, Bustos V, Votta R, Di Sibio A, Fabiano P, Poncelas M.

### REVIEW

*Central precocious puberty in girls* 21

Villegas N, Serralta L

### CASE REPORTS

*Clinical challenges in gender transition in a trans man with metabolic syndrome and psychiatric disorders in the context of menopause* 30

Orrigo AB, Sigal M, Llano M, Cruzado I

### LITERATURE ANALYSIS

*Impact of heat waves on semen quality: A retrospective study in Argentina between 2005 and 2023* 35

Vazquez-Levin MH, Verón GL, Manjon AA, Rusticucci M

### NOVEL ARTICLE

*Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline* 43

Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al.

## En memoria de la Dra. Ana Guadalupe Rolo



El Comité Editorial dedica este número a nuestra compañera Ana Guadalupe Rolo, quien fue pilar fundamental, ejemplo de trabajo incansable y excelencia académica.

Se destacó siempre por resolver cada desafío docente, científico y editorial con la firmeza del conocimiento y la calidez de su sonrisa que iluminaba a todos los que trabajamos con ella.

# Evaluación de resultados de la reclasificación postparto en mujeres diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional

## *Outcome evaluation of postpartum reclassification in women diagnosed with gestational diabetes mellitus*

\*Camin P<sup>1</sup>, Bustos V<sup>1</sup>, Votta R<sup>1</sup>, Di Sibio A<sup>1</sup>, Fabiano P<sup>1</sup>, Poncelas M<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Argentina.

Correspondencia: paula.camin@gmail.com

Conflicto de intereses: las personas autoras declaran no tener conflicto de intereses.

**Resumen:** OBJETIVOS: Evaluar la concurrencia de las embarazadas con diabetes gestacional (DG) a la reclasificación, determinar cuántas fueron positivas, si éstas tuvieron peores resultados perinatales y si hubo mayor asociación por factores de riesgo (FR) del embarazo en este grupo. MATERIALES y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectivo de 1183 pacientes con DG asistidas entre 2010-2021. Se realizó glucemia en ayunas posparto (24 horas) y PTOG 75 g a las seis semanas para reclasificación. RESULTADOS: De 1183 pacientes, el 9,97% (118) tuvieron DBT posparto. El resto (1065) fue citado a las seis semanas. Concurrieron 440 (41,3%) y de ellas el 30,4% (134) fueron positivas. La hiperglucemia en ayunas (HGA) de la PTOG diagnóstica del embarazo fue mayor en las positivas (49,2% vs 36,6%,  $p < 0,001$ ). Estas requirieron más insulina (41,7% vs 18,9%,  $p < 0,001$ ) y tuvieron mayor incidencia de hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia. En los resultados perinatales se encontró una mayor internación en unidad de terapia intensiva neonatal en aquellas positivas. DISCUSIÓN: El 41,3% que concurrieron concuerda con la literatura. La HGA (PTOG diagnóstica) y el requerimiento de tratamiento con insulina son los dos FR del embarazo que podrían "predecir" una prueba positiva.

**Palabras clave:** Diabetes gestacional; Reclasificación postparto; Estudio de cohorte.

**Abstract:** OBJECTIVES: To evaluate the attendance of pregnant women with gestational diabetes (GD) at the reclassification, how many were positive, see if they had worse perinatal outcomes (PO) and if any pregnancy risk factor (RF) was more associated with this group. MATERIALS and METHODS: Retrospective cohort study of 1183 patients with GD assisted between 2010-2021. Postpartum fasting plasma glucose (24 h) and oral glucose tolerance test (OGTT) 75 g at six weeks for reclassification were performed. RESULTS: Of 1183, 9.97% (118) had postpartum DBT. The rest was recalled for an OGTT at six weeks (1065). Of the 440 (41.3%) that attended, 30.4% (134) were positive. Fasting hyperglycemia (FHG) of the OGTT diagnostic pregnancy test was higher in the positive ones (49.2% vs 36.6%,  $p < 0.001$ ). These required more insulin (41.7% vs 18.9%,  $p < 0.001$ ), had a higher incidence of pregnancy induced hypertension and preeclampsia. There were no differences in PO except for greater hospitalization in the neonatal intensive care unit (NICU) in those positive. DISCUSSION: The 41.3% who attended agree with published literature. FHG in the diagnostic OGTT and pregnancy insulin requirement are the two RF that could "predict" a positive test.

**Key words:** Gestational Diabetes; Postpartum Reclassification; Cohort Study.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DBTM) es una enfermedad crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la forma clínica más frecuente en los adultos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) su prevalencia ha aumentado en las últimas tres décadas en países con distintos niveles de ingreso. En la actualidad, la prevalencia mundial de la DM2 en personas mayores de 18 años ha aumentado de 4,7% (108 millones de personas) en 1980 a 8,5% (422 millones de personas) en 2014, aumento que ha sido más rápido en los países de ingresos medianos y bajos<sup>1</sup>.

El embarazo produce cambios en la sensibilidad a la acción tisular de la insulina en el primer trimestre y debido a la secreción de distintas hormonas placentarias un aumento de resistencia a su acción metabólica a partir de la semana 20. La respuesta pancreática (hiperinsulinismo fisiológico compensador) es crítica, pudiendo determinar una diabetes gestacional (DG) en aquellas mujeres donde la misma es insuficiente.

La Diabetes (DBT) en el embarazo puede ser pregestacional o gestacional, generalmente referida a las embarazadas en quienes la tolerancia anormal a la glucosa se descubre por primera vez en el segundo o tercer trimestre del embarazo, excluyendo así el primero, donde claramente estas pacientes tienen DBT previa no diagnosticada<sup>2</sup>.

La pesquisa y detección de DG es primordial ya que puede aumentar el riesgo de mal desenlace obstétrico y además permite diagnosticar tempranamente mujeres con alto riesgo futuro de presentar DBT o intolerancia a la glucosa fuera del embarazo. La DBT implica tanto un riesgo materno como también un aumento de las complicaciones perinatales para el embarazo: macrosomía fetal, prematuridad, hipertensión inducida por el embarazo (HIE), preeclampsia (PE) mortalidad y morbilidad perinatal. Las mujeres con DG tienen un riesgo aumentado de desarrollar DBT (predominantemente tipo 2) con posterioridad al embarazo, por lo que debe enfatizarse la necesidad de realizar una prueba de tolerancia a la glucosa (prueba de reclasificación) en el puerperio alejado, sexta semana post parto

(entre 4 - 12). La misma puede identificar aquellas pacientes con riesgo de desarrollar intolerancia a los hidratos de carbono y DBTM y así implementar estrategias de seguimiento y tratamiento en el corto y mediano plazo<sup>3</sup>.

Los objetivos de este estudio fueron: a) Determinar el porcentaje de concurrencia de la población citada a la prueba de reclasificación; b) Determinar el número de pacientes con reclasificación positiva para prediabetes y DBT tipo 2; c) Determinar qué factores adquiridos durante el embarazo pueden constituir un subgrupo de riesgo para reclasificación positiva; y d) Determinar si aquellas mujeres con reclasificación positiva tuvieron peores resultados perinatales.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectivo. La muestra de pacientes analizadas en este estudio fue tomada de aquellas con DG (1183) atendidas en el consultorio especializado de DBT y embarazo del Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich" de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y que concurrieron a realizar la reclasificación posparto durante el periodo 2010-2021. Para el diagnóstico se solicitó glucemia en ayunas de rutina en la primera consulta del control prenatal y prueba de tolerancia a la glucosa (PTOG) sistemáticamente entre las 24-28 semanas de gestación a aquellas embarazadas que presentaban factores de riesgo (FR) para esta patología.

Para el diagnóstico de DG se siguieron los lineamientos establecidos y adoptados por la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)<sup>4</sup>. Según la misma se diagnostica DG cuando dos pruebas sucesivas (3 días de diferencia) de glucosa en ayunas dan más de 100 mg/dl. Si la misma fuera menor de 100 mg/dl se realiza una PTOG. Esta fue realizada entre las semanas 24 y 28 de gestación. A las pacientes se le indicaban tres días de preparación (con una ingesta de hidratos de carbono de 150 g diarios) y que concurrieran con ocho horas de ayuno. Se les administró una carga oral de 75 g de glucosa diluida en 300 ml de agua a tomar en un periodo no mayor de cinco minutos. Durante la prueba las pacientes permanecieron en reposo y sin fumar. Se

realizó nueva extracción y valoración de su glucemia a las 2 horas de la ingesta. Los valores tomados como normales fueron respectivamente de 100-140 mg/dl en ayunas y posprandial.

A las pacientes con criterios de mayor riesgo diabético (edad mayor o igual a 30 años, índice de masa corporal (IMC)  $\geq 25$  al comienzo del embarazo, antecedente de DG en embarazo anterior, DBT en familiares de primer grado, macrosomía fetal, mortalidad perinatal inexplicada, poliquistosis ovárica, madre de alto o bajo peso al nacer, preeclampsia, etc.), se les realizó la PTOG entre las semanas 24-28 y de ser esta negativa se repitió entre las semanas 31-33.

Se definen como bajo peso para la edad gestacional (BPEG) a recién nacidos (RN) que se encuentran por debajo del percentil 10 para la curva de peso/EG de la población y alto peso para la edad gestacional (APEG) a RN por encima del P 95 de dicha curva. Fueron clasificados como prematuros los nacidos antes de las 37 semanas de embarazo. Se definió como macrosomía a RN con peso mayor a 4000 g.

A las pacientes con DG se les realizó glucemia en ayunas posparto (24-48 h). Valores de glucemia en ayunas mayores a 126 mg/dl o al azar mayor a 200 mg/dl fueron confirmados con una segunda muestra y derivadas para su control e indicaciones terapéuticas al Servicio de Endocrinología del hospital. Aquellas con normoglucemia fueron citadas a las seis semanas del puerperio para la reclasificación. En ese momento se les realizó PTOG y la misma fue clasificada como negativa o positiva. Esta última a su vez puede ser positiva para DM TIPO 2 o prediabetes (mayor riesgo diabético). Estas describen un grupo intermedio de puérperas con valores de glucemia plasmática superiores a lo normal pero inferiores a aquellas que son diagnóstico de DM. Su importancia se debe al mayor riesgo de desarrollar DM y enfermedad cardiovascular.

Se definen dos categorías de mayor riesgo:

1- Glucemia alterada en ayunas (GAA), definida por la OMS como valores de glucemia entre 110-125 mg/dl y por la *American Diabetes Association* (ADA) entre 100-125 mg/dl<sup>5,6</sup>. En una reciente recomendación la Sociedad Argentina de Diabetes

(SAD), luego de analizar diversas evidencias, recomendó utilizar también como límite de normalidad una glucemia en ayuna de 100 mg/dl<sup>7</sup>.

2- Tolerancia a la glucosa alterada (TAG) glucemia poscarga de PTOG entre 140 -199 mg/dl.

Las personas con TAG presentan glucemias en ayunas menores a 126 mg/dl y la poscarga entre 140 y 199 mg/dl con un riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular dos veces superior a las personas con pruebas normales y la incidencia de DBT es de 5% anual. La ADA incluye en estos criterios a la hemoglobina glicosilada A 1c (HbA 1c) 5,6 a 6,4%, (prediabetes) y mayor a 6,5% (DM tipo 2) aunque considera más sensible a la PTOG<sup>6</sup>. A partir de 2011 la OMS la incorporó como criterio diagnóstico para prediabetes y DBT<sup>8</sup> y la SAD lo avaló en una recomendación de 2023, siempre y cuando la determinación se realice con métodos certificados y estandarizados al ensayo de control y complicaciones de DBT (DCCT)<sup>9,10</sup>. Es discutido y existen diferencias entre entidades sobre la metodología y la prueba a utilizar en la reclasificación y seguimiento posparto.

El análisis estadístico fue realizado con el programa Stata 14.0. Las variables cuantitativas fueron expresadas como "n" y porcentaje, y comparadas mediante la prueba de Chi cuadrado (o test exacto de Fisher cuando correspondiera). Las variables cualitativas fueron expresadas mediante media y desvío estándar (DS), o mediana y rango inter-cuartil, y comparadas mediante la prueba de Student o de Wilcoxon. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un valor de  $p < 0,05$  con aproximación a dos colas.

El protocolo de este proyecto de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Cosme Argencich y no requirió la solicitud de consentimiento informado a las participantes.

## RESULTADOS

Entre 2010 y 2021 se diagnosticaron 1183 mujeres con DG. Todas fueron embarazos únicos con una edad promedio de 31,3 años (rango entre 17 a 45). Las características generales de nuestra población de pacientes con DBG se describen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Características generales de la población en estudio.

Característica	Pacientes con DG <sup>†</sup>
Población	N: 1183
Edad (rango y promedio)	17-45 (31,3)
IMC* (promedio)	28
30 años	460 (38,8%)
Múltiparas	622 (52,5%)
Antecedentes de DG <sup>†</sup>	134 (11,3%)
Antecedentes familiares positivos	681 (57,5%)
Antecedentes de macrosomía	204 (17,2%)
Antecedentes de hipertensión crónica	30 (2,5%)
Antecedentes de SOP <sup>‡</sup>	3 (0,25%)
Antecedentes de SIR <sup>§</sup>	2 (0,17%)

\*Índice de masa corporal; <sup>†</sup>Diabetes gestacional; <sup>‡</sup>Síndrome de ovario poliquístico; <sup>§</sup>Síndrome de insulinoresistencia.

Se realizó control metabólico entre las primeras 24-48 h posparto y se detectó persistencia de hiperglucemia en 118 pacientes (9,97%) que fueron derivadas para su control y seguimiento por el servicio de Endocrinología. De las 1065 mujeres con normoglucemia que fueron citadas a reclasificación seis semanas después, solo asistieron 440 (41,3%). El porcentaje de concurrencia a realizar la reclasificación entre 2010-2021 varió (25 a 50%) según las distintas estrategias de citación, edad, grado de motivación, etc. Es de destacar que, en 2020, año de inicio de la pandemia por COVID-19, la concurrencia fue del 35%.

De las 440 pacientes que realizaron la reclasificación, 306 (69,5%) presentaron valores normales de glucemia en ayunas y poscarga (PTOG negativas) y 134 (30,4%) tuvieron valores anormales (PTOG positivas). De éstas 134 positivas hubo 121 (90,3%) en rango de prediabetes y 13 (9,7%) fueron DBT tipo 2. En la Tabla 2 se evalúan y comparan los FR de la población con reclasificación positiva y reclasificación normal. En aquellas positivas resaltaron la mayor edad, mayor índice de masa corporal (IMC) y los antecedentes familiares de DBT y personales de haber tenido anteriormente DG.

La Tabla 3 muestra las características durante la

gestación en el grupo de reclasificación normal vs reclasificación positiva. En el grupo reclasificación positiva, la PTOG diagnóstica del embarazo para DG presentó 49,2% de hiperglucemia en ayunas vs 36,6% en reclasificación normal ( $p < 0,001$ ). Por otra parte, en el grupo con reclasificación positiva el 41,7% fue tratado con insulina, siendo solo el 18,9% en el grupo normal ( $p < 0,001$ ). También fue significativa, aunque en menor medida, la diferencia en la menor EG diagnóstica, la menor EG de la primera consulta y en la aparición más temprana en aquellas reclasificadas como positivas.

En Tabla 4 y Tabla 5 se muestran los resultados maternos y perinatales obtenidos. De los resultados maternos se observó un cierto grado de significancia con la presencia de HIE y PE durante el embarazo.

Respecto a los resultados perinatales no se registraron diferencias significativas en ambos grupos, salvo una mayor tendencia a la internación en unidad de terapia intensiva neonatal (UTIN) en el grupo positivo.

## DISCUSIÓN

La DG ha aumentado su incidencia en los últimos años. Es muy difícil estimar su frecuencia dadas las disparidades étnicas y raciales (especialmente la edad y el IMC). Por otra parte, existen variaciones acordes a los criterios diagnósticos utilizados ya que no hay uniformidad en cuanto al método y valores diagnósticos a emplear. La prevalencia (%) de DG varía por regiones. Según la OMS entre 2005-2015 oscilaba desde una media de 12,9% en Oriente medio y norte de África a 5,8% en Europa<sup>1</sup>. Si uno utiliza el criterio de tamizaje y diagnóstico de la Asociación Internacional de los grupos de estudio de diabetes y embarazo (IADPSG, por sus siglas en inglés) la prevalencia global se podría estimar en alrededor del 17%, con variaciones entre el 10% en América del Norte y el 25% en el Sudeste asiático<sup>11</sup>. La incidencia de DG ha ido en aumento en los últimos años hasta convertirse en la complicación metabólica más común en el embarazo<sup>12</sup>. En el Hospital Cosme Argerich de CABA (en pacientes de alto riesgo para DG) las cifras han ido aumentando a lo largo de los años llegando a 11,8 % en el período 2018-2020.

Los FR para padecer DBT tipo 2 en la población

**Tabla 2.** Comparación entre factores de riesgo para diabetes gestacional en pacientes con reclasificación negativa y positiva.

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Negativa</b>	<b>Positiva</b>
Población	N:306	N:134
Edad promedio	30	32
IMC promedio	28	30
IMC* ≥ 30	N:106 (34,9%)	N:55 (41,3%)
≥ 30 años	110 (35,9%)	49 (36,5%)
Múltiparas	156 (50,9%)	59 (44%)
Antecedentes <sup>‡</sup> de DG <sup>†</sup>	34 (11,1%)	18 (13,4%)
Antecedentes familiares de DBT	171 (55,8%)	90 (67,1%)
Antecedentes de macrosomía	53 (17,3%)	19 (14,1%)
Antecedentes de HTA crónica	10 (3,2%)	3 (2,2%)
Antecedentes de SOP <sup>§</sup>	3	0
Antecedentes de SIR <sup>  </sup>	1	1

\*Índice de masa corporal; <sup>†</sup>Diabetes gestacional; <sup>‡</sup>Síndrome de ovario poliquístico; <sup>§</sup>Síndrome de insulinoresistencia

**Tabla 3.** Características de la gestación de las pacientes con reclasificación positiva vs reclasificación negativa.

<b>Característica</b>	<b>Negativa n: 306</b>	<b>Positiva n: 134</b>	<b>Grado de significancia</b>
EG* Diag. de DG <sup>†</sup> (sem. <sup>‡</sup> )	30 ± 5,3	28,8 ± 5,5	0,0363
EG primera consulta(sem. <sup>‡</sup> )	27,8 ± 5,5	26,4 ± 5,9	0,0138
Diag. antes de sem. 20	24 (7,87%)	21 (15,67%)	0,013
Hiperglucemia en ayunas (PTOG <sup>§</sup> diagnóstica de DG)	108 (35,41%)	72 (53,33%)	<0,001
Aumento (peso promedio kg)	11,13 ± 5,79	11,51 ± 7,48	0,5643
Tratamiento con insulina	54 (17,70%)	51 (37,78%)	<0,001
Proteínas glicadas fuera de rango	30 (27,8%)	16 (40%)	0,154
Aumento de peso fuera de rango según IMC	127 (41,64%)	58 (42,96%)	0,795
IMC <sup>  </sup> ≤30	109 (35,74%)	56 (41,48%)	0,251

\*Edad gestacional; <sup>†</sup>Diabetes gestacional; <sup>‡</sup>Semanas; <sup>§</sup>Prueba oral de tolerancia a la glucosa; <sup>||</sup>Índice de masa corporal.

**Tabla 4.** Complicaciones maternas según reclasificación negativa vs positiva.

<b>Datos obstétricos</b>	<b>Negativa n: 306</b>	<b>Positiva n: 134</b>	<b>Grado de significancia</b>
HTA crónica	10 (3,28 %)	2 (1,48%)	0,359
HIE*	22 (7,21%)	18 (13,33%)	0,039
Preeclampsia	3 (0,98%)	6 (4,51%)	0,026
HTA	33 (10,82%)	25 (18,52%)	0,028
Cesárea	162 (53,11%)	72 (53,33%)	0,966
Mortalidad materna	0	0	N/A <sup>†</sup>

\*Hipertensión inducida por el embarazo. † No aplica.

**Tabla 5. Resultados perinatales del recién nacido según reclasificación negativa vs positiva**

Datos neonatales	Negativa n: 306	Positiva n: 134	Grado de significancia
RN* vivos	303	134	N/A
EG† nacimiento	38,3 ± 1,7	38 ± 1,6	0,754
Peso promedio (gramos)	3376 ± 534	3404 ± 608	0,6347
Muerte Fetal	3 (0,99%)	0	0,556
Prematurez	12 (3,96%)	11 (8,15%)	0,070
Mortalidad neonatal	2 (0,6%)	1 (0,7%)	-
Malformaciones	5 (1,65%)	4 (2,96%)	0,467
Macrosomía	32 (10,53%)	22 (16,30%)	0,089
BPEG‡	16 (5,28%)	7 (5,19%)	0,967
APEG§	37 (12,37%)	24 (17,91%)	0,110
UTIN	32 (10,60%)	24 (17,78%)	0,038
Hipoglucemia	6 (1,98%)	4 (2,96%)	0,506
Trauma por parto	3 (0,99%)	1 (0,74%)	-

\*Recién nacidos; †Edad gestacional; ‡Bajo peso para edad gestacional; §Alto peso para la edad gestacional; ||Unidad de terapia intensiva neonatal.

general se relacionan con el sobrepeso u obesidad, sedentarismo, antecedentes familiares, hipertensión, enfermedad vascular, síndrome de ovario poliquístico y con los antecedentes obstétricos: DG y macrosomía. Dos de los FR que más se relacionaron con la aparición de DG son la edad y el sobrepeso. Ambos han aumentado en los últimos años en Argentina. Las mujeres embarazadas ≥ 30 años aumentaron del 31,7% al 38,4% entre 2009-2019<sup>13</sup>. Por otra parte, según una encuesta nacional realizada en 2018 el 36,3% de las mujeres mayores de 18 años tenía sobrepeso. En la República Argentina la población con sobrepeso aumentó un 15% entre 1980 y 2014<sup>14</sup>.

La DG se relaciona con mayores riesgos de HIE o PE, macrosomía, trauma al nacimiento, partos operatorios, cesáreas, mortalidad perinatal, parto prematuro y sus complicaciones como trastornos respiratorios, hipoglucemias, etc.<sup>15,16</sup>. Estos riesgos aumentan a medida que los valores de glucosa en ayunas se incrementan a partir de los 75 mg/dl. Y en la medida que los valores de la hora y dos horas también crecen<sup>16,17</sup>.

También está demostrado que estas mujeres tienen mayores riesgos a largo plazo de padecer DBT y sus posibles consecuencias. Se estima que hasta el 70% de estas mujeres van a tener diabetes dentro de los 22-28 años después del embarazo<sup>18,19</sup>.

El estudio ANCHOIS (*Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women*) comparó el control habitual durante el embarazo con un control hecho post diagnóstico específico y tratamiento de DG. En este trabajo se demostraron los beneficios del control metabólico en embarazadas con esta patología y que la DG es un muy fuerte predictor de DBT tipo 2 en el futuro<sup>20</sup>. Un metaanálisis que incluyó 20 estudios de cohorte reportó que las mujeres con DG tienen 7,43 (RR: IC 95% 4,79-11,51) veces más riesgo de desarrollar DM tipo 2 comparado con mujeres que cursan embarazos normoglucémicos. El riesgo es mayor los primeros 5 años (Nivel de evidencia 1), siendo la mujer latinoamericana una de las más afectadas, con cifras reportadas de 47% en dicho período<sup>21</sup>. El riesgo de desarrollar DM tipo 2 post DG varía entre 2,6 a 70%, dependiendo del criterio diagnóstico utilizado, edad, etnia, IMC y tiempo de seguimiento del estudio (nivel de evidencia 1)<sup>19</sup>. Otro metaanálisis demostró 10 veces más riesgo de padecer diabetes tipo 2 en aquellas que habían tenido DG que las que se mantuvieron normoglucémicas durante el embarazo (RR 9,51, IC 95% 7,14 -12,67)<sup>22</sup>. También es mayor la incidencia de síndrome metabólico en los grupos con DG<sup>23</sup>. Hasta un 30% de mujeres que han tenido DG pueden padecer posteriormente de prediabetes (tolerancia anormal a la glucosa) sobre

todo en el posparto temprano<sup>24</sup>.

Otro estudio demuestra que la exposición fetal a la DG contribuye a la obesidad infantil y del adulto, independientemente del riesgo asociado a la obesidad o a su predisposición genética<sup>25</sup>. En el estudio de seguimiento HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*) and HAPO FUS (*Follow up Study*) se encontró también una asociación positiva entre los niveles de glucosa en el embarazo y la adiposidad en niños de 10-14 años<sup>26</sup>.

Aquellas que han tenido DG tienen más riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y de aparición más temprana que en aquellas que no la han tenido. En una recopilación de nueve estudios con más de 5 millones de mujeres y más de 100 000 eventos cardiovasculares se vio que aquellas que habían tenido DG tenían el doble más de riesgo de futuros trastornos cardiovasculares comparadas con aquellas sin historia de DG (RR 1,98, IC 95 % 1,57 -2,50)<sup>27</sup>.

La persistencia de la hiperglucemia en el posparto inmediato no es común. En el presente estudio se observó un 9,97%. Valores de glucemia en ayunas mayores a 126 mg/dl o al azar mayor de 200 mg/dl deben ser confirmados con una segunda muestra y debe continuar con indicaciones terapéuticas (plan de alimentación, automonitoreo, insulina). Las pacientes con normoglucemia deben ser testeadas con PTOG entre la sexta y la doceava semana postparto para clasificar el metabolismo de la glucemia post DG. Por todo esto, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG, según su sigla en inglés) y la Asociación Americana de Diabetes, con el objetivo de identificar mujeres con DBT o prediabetes (ya sea glucemia en ayunas alterada o tolerancia anormal a la glucosa) recomiendan el seguimiento de todas aquellas pacientes que han tenido DG a las 4-12 semanas del nacimiento. El esquema más usado es testearlas en ese lapso con una sobrecarga de 75 g de glucosa. Aconsejan también en las que tuvieron DG, pero pruebas normales posparto, repetir las pruebas cada 1-3 años<sup>3,6</sup>. El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, según su sigla en inglés) del Reino Unido también lo recomienda<sup>28</sup>. La determinación de la glucosa plasmática en ayunas es más fácil de realizar, pero tiene menos sensibilidad ya que no detectaría aquellas con tolerancia anormal a la glucosa por los que

el quinto grupo internacional de trabajo sobre DG recomienda la realización de la PTOG con valor de las dos horas con 75 g de glucosa en el posparto<sup>29</sup>. Si bien está descrito el empleo de la hA 1c en vez de la glucemia en ayunas, se ha visto que es menos efectiva que las otras<sup>30</sup>.

En cuanto a la reclasificación en el presente trabajo se registró un 41,3% de adherencia. Esta varió en los años estudiados (25 a 50%) según las distintas estrategias de citación, edad, grado de motivación, etc. Es de destacar que en 2020, año de inicio de la pandemia por COVID-19, la concurrencia fue del 35%. En la literatura las cifras de adherencia varían ampliamente de acuerdo al sitio donde se desarrolla la investigación. En un trabajo brasilero se describe solo un 18,4% de concurrencia<sup>31</sup>. En Argentina, Pagotto presentó un seguimiento entre los seis meses y un año del 45,9%, siendo mayor en las pacientes tratadas con insulina<sup>32</sup>. De las que resultaron anormales 134 (30,4%) se hallaron 121 (90,3%) en rango de prediabetes y 13 (9,7%) padecían DBT tipo 2. En el trabajo de Pagotto encontraron un 20,5% de pacientes positivas de las cuales 94,5% estaban en rango de prediabetes. De las que realizaron la reclasificación se encontraron 13,5% de GAA y 6% de TAG, siendo el 1,1% DBT tipo 2<sup>32</sup>. Kwong, con un 48% de pacientes que concurrieron a la reclasificación tuvo un 21% de pruebas anormales<sup>33</sup>.

Alves encontró un 12,2% de diabetes tipo 2, 20,8% de GAA y 12,5% de TAG en su serie<sup>31</sup>.

Las pacientes que reclasificaron y fueron tenidas en cuenta para el análisis presentaban todas factores de riesgo para DG. Dentro de ellos se observó que el grupo de las que reclasificaron positivo tenían levemente mayor edad, mayor IMC $\geq$ 30 (41,3% vs 34,9%), mayor cantidad presentaba antecedentes de DG (13,4% vs 11,1%) y mayores antecedentes familiares de DBT (67,1% vs 55,8%). En el trabajo de Alves se registró también que aquellas pacientes con antecedentes familiares de DBT tipo 2 tenían significativamente más posibilidades de desarrollar la misma en el posparto. Por otra parte, su IMC antes del embarazo fue mayor (30,6  $\pm$  6,0 *versus* 27,4  $\pm$  5,5; p = 0,028)<sup>31</sup>. Una revisión sistemática de Bellamy mostró que las mujeres con antecedentes de DG tenían siete veces mayor posibilidad de desarrollar DBT tipo 2 en el futuro<sup>21</sup>. Jacob Reichelt en un trabajo de cohorte realizado entre 4-8 años

después del embarazo señala un riesgo relativo ajustado (RRA) de 1,9 de desarrollar cualquier tipo de tolerancia anormal a la glucosa en aquellas que habían tenido DG<sup>34</sup>. Otro autor también confirma la asociación entre historia familiar positiva de DBT tipo 2 y el riesgo de desarrollarla durante el posparto<sup>35</sup>. Muchos estudios asocian el IMC antes del embarazo de las pacientes con DG y el riesgo de DBT tipo 2 posparto<sup>19,36</sup>. La obesidad previa o en el momento del diagnóstico de la DG ha sido relacionada también como un factor de riesgo<sup>37</sup>.

En este estudio no se encontró asociación entre las mujeres que tenían  $IMC > 30$ , ganancia de peso promedio o aumento de éste fuera de su rango acorde al IMC durante el embarazo y entre las reclasificadas como positivas y negativas. En cambio, se apreció una relación muy significativa ( $p < 0,001$ ) entre aquellas que tuvieron hiperglucemia en ayunas en su PTOG diagnóstica y las que recibieron insulina con una reclasificación positiva. Esto coincide con el hallazgo de Alves quien encontró valores promedio más altos de glucosa en ayunas y de los valores a las dos horas en la PTOG diagnóstica en aquellas mujeres que progresaron a DBT tipo 2. A su vez aquellas que recibieron insulina tuvieron significativamente ( $p < 0,001$ ) más DBT tipo 2 en el posparto<sup>31</sup>. Kwong encontró una asociación significativa entre aquellas que tuvieron hiperglicemia posparto y antecedentes de DG (OR 2,07; ( $p < 0,01$ ), mayores valores en la PTOG diagnóstica (ayuno  $5,20 \pm 0,73$  vs  $4,96 \pm 0,63$  mmol/l,  $p < 0,01$ ; 1-h PG  $11,74 \pm 1,31$  vs  $10,86 \pm 1,45$  mmol/l,  $p < 0,001$ ; 2-h PG  $9,43 \pm 1,71$  vs  $8,73 \pm 1,51$ ,  $p < 0,003$ ), mayores valores de HbA1c ( $5,75 \pm 0,61$  vs  $5,50 \pm 0,49$ ,  $p < 0,001$ ), y el uso de insulina durante el embarazo (OR 2,53;  $p < 0,002$ )<sup>33</sup>. El metaanálisis de Rayanagoudar y col. mostró que las mujeres que requerían insulina para mejorar su DG tenían más riesgo de desarrollar DM<sup>37</sup>. Muchos autores hallaron que la hiperglucemia en ayunas *per se* es un factor independiente y de gran asociación con alteraciones en la tolerancia a la glucosa en el posparto. Schaefer-Graf y col. reportan 21 veces más riesgo de desarrollar DBT tipo 2 si la glucosa en ayunas durante el embarazo supera los 121 mg/dl<sup>38</sup>. Parecería que la hiperglucemia en ayunas podría ser la variable más importante para la ocurrencia de DBT tipo 2 posparto<sup>38</sup>.

Desde que fueron publicados los estudios de Crowther y Landon sobre el control en el segundo trimestre quedó demostrado que ese tamizaje y tratamiento reducía la morbilidad relacionada a la DG<sup>20,39</sup>. Desde entonces tanto ACOG como ADA recomiendan el cribado universal en el segundo trimestre<sup>3,6</sup>.

El estudio HAPO mostró la asociación continua entre el nivel de glucosa materna con diversos desenlaces adversos del embarazo<sup>16</sup>. El aumento en la edad de las embarazadas y la mayor frecuencia de sobrepeso son algunas de las causas que derivaron en un incremento en las cifras mundiales de DG. Esto provocó múltiples reclamos de sociedades científicas para bajar la edad diagnóstica en el embarazo, especialmente en mujeres con FR<sup>3,40</sup>.

En el presente estudio, la menor edad gestacional al diagnóstico y a la primera consulta, y sobre todo si esta ocurrió antes de las 20 semanas, se relacionaron significativamente ( $p < 0,05$ ) con la no aparición de alteraciones a la tolerancia a la glucosa posparto (reclasificación negativa). Este hallazgo coincide con trabajos publicados donde resaltan que la detección y tratamiento temprano de la DG podrían disminuir las complicaciones maternas y perinatales. El estudio EGGO de Harper realizado con pacientes obesas no demostró una disminución en la morbilidad perinatal<sup>41</sup>.

TOBOGM, un grupo de investigación integrado por Simmons se compararon la detección y tratamiento antes de la semana 20 vs la detección entre las semanas 24 y 28. En el mismo estudio se reportaron menores efectos adversos (parto prematuro (PP), macrosomía, muerte fetal o neonatal, distocia de hombros) en el grupo tratado precozmente (diferencia ajustada de riesgo -5,6 puntos porcentuales; IC 95% (-10,1-1,2), para hipertensión inducida por el embarazo (HIE), diferencia ajustada de riesgo 0,7 puntos porcentuales; IC 95% (-1,6-2,9) y el promedio de peso neonatal (diferencia ajustada de riesgo -0,04 Kg; IC 95% (-0,09- 0,02). Por último, concluye que el tratamiento inmediato antes de la semana 20 lleva a una menor incidencia de efectos adversos neonatales leves (sobre todo de dificultad respiratoria) pero no encontró diferencias para HIE o peso neonatal<sup>42</sup>.

Con respecto a los resultados perinatales maternos

en el presente estudio se encontró una relación significativa ( $p < 0,05$ ) con la aparición de HIE o PE en pacientes positivas. Si bien no fue significativa se vio una tendencia a mayor frecuencia del PP (8,15% vs 3,96%) y macrosomía (16,3% vs 10,53%) en este grupo. Otro hallazgo fue que se registraron significativamente ( $p < 0,05$ ) mayor ingreso a UTIN en las de reclasificación positiva. Esto no se explica por mayor número de hipoglucemias ya que no hubo diferencias en las mismas.

Distintos trabajos demuestran que las mujeres con hiperglucemia durante el embarazo y que dieron positivas en las pruebas postparto presentaron más complicaciones perinatales como PE, PP, alto peso para EG, macrosomía e hipoglucemias en comparación con las negativas<sup>19,31</sup>.

Los pacientes con diagnóstico de prediabetes deben ser referidos a un programa de prevención de DBT en el que se incluyan cambios en el estilo de vida, descenso del peso corporal  $\geq 5\%$  y aumento de la actividad física, por lo menos 30 minutos diarios o como mínimo 150 minutos por semana divididos en 5 sesiones<sup>43</sup>. El *Diabetes Prevention Program* demostró en estos pacientes una reducción de la incidencia de la DM Tipo 2 del 58% a los 3 años y del 27% a los 15 años. Este programa incluye uso de metformina en pacientes con IMC  $\geq 35$  años, mayores de 60 años y mujeres con antecedentes de DG<sup>44</sup>.

En cuanto a las limitaciones del presente estudio se debe mencionar que, si bien el número de pacientes estudiadas con DG fue alto, la muestra efectivamente tomada, es decir aquellas pacientes que realizaron la reclasificación, apenas superaron el 40% de las detectadas, por lo tanto los hallazgos presentados no representan a la totalidad de las pacientes atendidas en el hospital donde se realizó el estudio.

El porcentaje de concurrencia de la población citada a la prueba de reclasificación entre las pacientes con DG fue de 41,3%, cifra que concuerda con los datos hallados en la literatura. Es de destacar que, en 2020 durante la pandemia por Covid-19, la concurrencia alcanzó el 35%.

El número de pacientes con reclasificación positiva para prediabetes y diabetes tipo 2 fue del 30,4%, las que junto con el 9,9% de las DBT detectadas a

las 24 -48 h post nacimiento fueron enviadas para su control y eventual tratamiento al servicio de Endocrinología del hospital. Esto demuestra la importancia de que el/la obstetra solicite y fomente, en este grupo de pacientes con DG, la realización de una PTOG a las seis semanas del posparto.

Entre los factores adquiridos durante el embarazo, resultaron de riesgo la hiperglucemia en ayunas en la PTOG diagnóstica y la necesidad de tratamiento con insulina durante la misma. Estos, coincidiendo con la literatura, son dos factores “predictivos” de que estas pacientes continúen siendo de mayor riesgo o padezcan una DBT tipo 2 con todas las consecuencias que esta puede ocasionar. Por lo tanto, estos dos factores podrían servir de pronóstico para estos trastornos. De los antecedentes al embarazo, los familiares y personales de DBT y el IMC  $> 30$  fueron los dos que más se relacionaron con la persistencia de la alteración metabólica posparto.

Las mujeres con reclasificación positiva tuvieron mayor asociación principalmente con la HIE y la preeclampsia. Si bien la incidencia de PP y de macrosomía no fue significativa entre un grupo y otro hubo una marcada tendencia a ser mayor en el grupo de reclasificación positiva. La mayor internación registrada en UTIN en este último grupo está de acuerdo con su relación con las hiperglucemias del embarazo, el mayor uso de insulina, la asociación con HIE y la mayor tendencia al PP y macrosomía. Todo esto evidentemente refleja un grupo de mayor descontrol metabólico propenso a mayores complicaciones perinatales.

El embarazo es una etapa en la cual las pacientes consultan tal vez por primera vez al sistema de salud, siendo una oportunidad especialmente útil para la prevención y educación sanitaria. Dada la mayor resistencia insulínica en la gestación y los riesgos tanto maternos como perinatales que esta patología implica, lo ideal sería realizar la pesquisa sistemática de pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono en toda la población. La *Guía de práctica clínica y atención prenatal de bajo riesgo* del Ministerio de Salud de la Argentina (MSN) 2023 recomienda el testeo universal con PTOG para el diagnóstico de DG en todas las personas gestantes, entre las semanas 24 y 28, a fin de reducir la probabilidad de eventos materno-perinatales

adversos. De no ser posible realizarlo en ese periodo sería adecuado solicitarlo posteriormente entre las 24-32 semanas de gestación<sup>45</sup>. De no ser esto posible, es inexcusable no realizarla en aquellas embarazadas que presenten FR para DG. La reciente publicación del MSN sobre Diagnóstico de diabetes gestacional. Puntos de corte. Protocolo nacional basado en evidencia lo reafirma y resalta el uso de los valores de la PTOG en 100-140 mg/dl<sup>46</sup>.

Por otra parte, se resalta lo expresado en una reciente publicación del comité de trabajo de embarazo de la SAD donde se recomienda no solo recalcar la educación diabetológica a las pacientes durante la gestación sino alertarlas de las posibles consecuencias posteriores al parto y la necesidad de que cumplan con el control posparto (reclasificación) y el seguimiento a largo plazo<sup>47</sup>.

## Referencias Bibliográficas

- Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Ginebra: OMS; 2016.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes 2022. *Diabetes Care* 2022 Jan 1; 45 (suppl 1): s232-s243.
- Gestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 190. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2018; 131: e49-64.
- Salzberg S, Alvaríñas J, Lopez G, Gorbán de Lapertosa S, Linari ME, Falcón E, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. *Rev ALAD*; 2016 (6):155-169.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998 Jul; 15 (7):539-53
- American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*; 2021 Jan;44 (1): S200-S 210.
- Commendatore V, Faingold C, Fenili C, Frechtel G, González C, Llanos I, et al. Opiniones y recomendaciones de la Sociedad Argentina de Diabetes. Glucemia en ayunas alterada: ¿es oportuno utilizar el punto de corte en 100 mg/dl en Argentina? *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*; 2023; Vol. 57(1):9-19.
- Organización Mundial de la Salud. Use of Glycated Haemoglobin (HbA 1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011.
- Maselli MC, Llanos I, Lucarelli C, Fenili C, Ruibal G, Valdez S. Opiniones y recomendaciones de la Sociedad Argentina de Diabetes Hemoglobina A 1c. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*; 2023; Vol. 57(1):20-23.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee.2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in diabetes 2022. *Diabetes Care*; 2022; 45 (Suppl.1): S 17-S 38
- Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*; 2014 Feb; 103(2):176-85.
- Eades CE, Cameron DM, Evans JMM. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*; 2017 Jul; 129: 173-181
- Ministerio de Salud de la Nación. Estadísticas vitales. Información Básica. Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2019. ISSN: 1668-9054 Serie 5 Número 63 Buenos Aires, abril de 2021. Buenos Aires, publicado abril de 2021. [www.argentina.gob.ar/salud](http://www.argentina.gob.ar/salud)
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. Cuarta encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos - Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación. Argentina. Octubre 2019. ISBN 978 -950-896-554-7. 4ª edición.
- Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, Baghurst P, Robinson JS. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*; 2007; Aug;47(4):307-12.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*; 2008 May 8;358(19):1991-2002
- Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta - analysis. *BMJ*; 2016 Sep 13; 354: i4694.
- England LJ, Dietz PM, Njoroge T, Callaghan WM, Bruce C, Buus RM, et al. Preventing type 2 diabetes: public health implications for women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*; 2009 Apr;200(4): 365.e1-8
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*; 2002 Oct; 25(10):1862-8

- 20 Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 2005 Jun 16;352(24):2477-86
- 21 Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*, 2009; May 3;373 (9677):1773 -9. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60731-5
- 22 Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta - analysis. *BMJ*, 2020 May 13;369:m1361.
- 23 Varner MW, Rice MM, Landon MB, Casey BM, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Pregnancies After the Diagnosis of Mild Gestational Diabetes Mellitus and Risk of Cardiometabolic Disorders. *Obstet Gynecol*, 2017; Feb;129(2):273 -280; doi: 10.1097/AOG.0000000000001863
- 24 Waters TP, Kim SY, Werner E, Dinglas C, Carter EB, Patel R, Sharma AJ, Catalano P. Should women with gestational diabetes be screened at delivery hospitalization for type 2 diabetes? *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jan;222(1):73e1-73e11. doi: 10.1016/j.ajog.2019.07.035. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31351065; PMCID: PMC7206508
- 25 Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul;94(7):2464-70
- 26 Lowe WL Jr, Lowe LP, Kuang A, Catalano PM, Nodzenski M, Talbot O, et al. HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group. Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. *Diabetologia*. 2019 Apr;62(4):598-610.
- 27 Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta - analysis. *Diabetologia*. 2019 Jun;62(6):905-914.
- 28 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes in pregnancy, Quality standard Published: 19 January 2016, Last updated: 10 January 2023 [www.nice.org.uk/guidance/qs109](http://www.nice.org.uk/guidance/qs109).
- 29 Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop -Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007 Jul; 30 Suppl 2: S251 -60.
- 30 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes in Pregnancy. Management from preconception to the postnatal period: NICE guideline Published: 25 February 2015 Last updated: 16 December 2020. [www.nice.org.uk/guidance/ng3](http://www.nice.org.uk/guidance/ng3).
- 31 Alves JM, Stoll Meier A, Leite IG, Pilger CG, Detsch JC, Radominski RB, et al. Postpartum Reclassification of Glycaemic Status in women with gestational diabetes mellitus and associated risk Factors. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016 Aug;38(8):381-90.
- 32 Pagotto V, Posadas Martínez ML, Salzberg S, Pochettino PA. Diabetes mellitus gestacional en un hospital de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina: incidencia, tratamiento, y frecuencia de tamizaje para reclasificación luego del parto. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*. 2022;79(3):248-253
- 33 Kwong S, Mitchell RS, Senior PA, Chik CL. Postpartum diabetes screening: adherence rate and the performance of fasting plasma glucose vs oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2009 Dec;32(12):2242-4
- 34 Jacob Reichelt AA, Ferraz TM, Rocha Oppermann ML, Costa e Forti A, Duncan BB, Fleck Pessoa E, et al. Detecting glucose intolerance after gestational diabetes: inadequacy of fasting glucose alone and risk associated with gestational diabetes and second trimester waist-hip ratio. *Diabetologia*. 2002 Mar;45(3):455-7
- 35 Weinert LS, Mastella LS, Oppermann ML, Silveiro SP, Guimarães LS, Reichelt AJ. Postpartum glucose tolerance status 6 to 12 weeks after gestational diabetes mellitus: a Brazilian cohort. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Mar;58(2):197-204
- 36 Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, Carr SR. Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Apr; 168(4):1139 -44; discussion 1144-5
- 37 Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, Khan KS, Hitman GA, Thangaratnam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia*. 2016 Jul;59(7):1403-1411
- 38 Schaefer- Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Apr; 186(4):751-6.
- 39 Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1339-48
- 40 ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes -2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1): S19 -S40. Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 Feb 01; Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 Sep 1;46(9):1715.
- 41 Harper LM, Jauk V, Longo S, Biggio JR, Szychowski JM, Tita AT. Early gestational diabetes screening in obese women: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 May;222(5):495 e1 - 495.e8

- <sup>42</sup> Simmons D, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Nolan CJ, Peek MJ, et al. TOBOGM Research Group. Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23):2132-2144
- <sup>43</sup> Guía ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Tipo 2 con Medicina basada en Evidencia. ISSN: 2248 -6518, Revista de la Asociación latinoamericana de Diabetes, ALAD 2013; Capítulo 4 :70-88.
- <sup>44</sup> Diabetes Prevention Program Research Group: Prevention or Delay of type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes -2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl.1):S 51-S 54
- <sup>45</sup> Ministerio de Salud de la Nación. Guía de práctica clínica. Atención prenatal de bajo riesgo. Edición 2023. Actualización de ocho recomendaciones priorizadas. Dirección de Salud Perinatal y Niñez, Ministerio de Salud de la Nación. Argentina 2023.
- <sup>46</sup> Ministerio de salud de la República Argentina. Diagnóstico de diabetes gestacional. Puntos de corte. Protocolo nacional basado en evidencia. Ministerio de salud de la República Argentina. Julio 2023
- <sup>47</sup> Rodríguez ME, Kogdamanian Faveto V, Villarroel Parra B, Sucasani SM, Mendes P, Argerich I, et al. Importancia de la reclasificación posparto en la diabetes mellitus gestacional. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2024; Vol 58(12-17)



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.

# Pubertad Precoz Central en Niñas

## *Central Precocious Puberty in Girls*

\*Natalia Villegas<sup>1</sup>, Leticia Serralta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital General de Agudos "José M. Penna", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: lorenanataliavillegas@gmail.com

Conflictos de intereses: las personas autoras declaran no tener conflictos de intereses.

### Resumen

La pubertad precoz en niñas, la cual se caracteriza por la aparición temprana de caracteres sexuales secundarios, maduración esquelética acelerada y aumento en la velocidad de crecimiento, es una causa frecuente de consulta endocrinológica que representa un desafío diagnóstico. El objetivo de esta revisión es proporcionar herramientas para identificar la pubertad precoz y diferenciarla de variantes fisiológicas permitiendo de esta manera iniciar oportunamente tratamiento con análogos de Hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH)

### Abstract

*Precocious puberty, characterized by the early onset of secondary sexual characteristics, accelerated skeletal maturation, and increased growth velocity, is a frequent cause of endocrinological consultation and represents a diagnostic challenge. The objective of this review is to provide tools for identifying precocious puberty and distinguishing it from physiological variants, thereby enabling the timely initiation of treatment with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs.*

**Palabras clave:** Pubertad Precoz; Análogo de GnRH

**Key words:** *Precocious Puberty; GnRH analog*

## INTRODUCCIÓN

La pubertad es un proceso biológico complejo que marca la transición de la infancia a la edad adulta y durante el cual se desarrollan caracteres sexuales secundarios, se alcanza la maduración sexual y se obtiene la talla adulta<sup>1</sup>. Este proceso no solo implica cambios hormonales y físicos sino también conductuales y psicológicos<sup>2</sup>.

El *timing y tempo puberal*, es decir, el inicio y la evolución de los cambios puberales, es variable y se ha modificado a lo largo de los años. Diversos factores genéticos, biológicos y ambientales influyen en el desarrollo puberal<sup>3-5</sup>. Entre los factores ambientales, la obesidad juega un papel importante, ya que el aumento de la grasa visceral genera una serie de cambios hormonales que pueden adelantar la maduración sexual, así como la exposición a disruptores endocrinos<sup>5,6</sup>.

La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de signos de pubertad a una edad cronológica inferior a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media para una población determinada. En términos prácticos, se define como la aparición y progresión de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y los 9 años en los niños, acompañada de la aceleración de la velocidad de crecimiento y adelanto de la edad ósea<sup>7,8</sup>.

La pubertad adelantada, por otro lado, se refiere a la presentación de caracteres sexuales secundarios entre los 8 y 9 años en las niñas y entre los 9 y los 10 años en los niños. Esta no se considera patológica, sin embargo, al igual que la pubertad precoz, puede generar problemas de adaptación o disminución de la talla final.

### Historia de la pubertad precoz

El primer caso documentado del PP fue descrito en 1939 donde una niña peruana de 5 años y 6 meses dio a luz a un bebé saludable. Fue llevada a la consulta por aumento del tamaño abdominal, inicialmente se sospechó la presencia de un tumor, posteriormente se diagnosticó un embarazo de 7 meses y se le realizó una cesárea después de 6 semanas del diagnóstico. La niña habría tenido su menarca a los 2 años y 8 meses de edad<sup>9</sup>.

A lo largo de la historia, el inicio puberal ha experimentado cambios notables, especialmente en las niñas. Se describe una tendencia secular hacia una pubertad más temprana, particularmente en el último siglo y medio. En el siglo XIX, la edad promedio de la menarca era de alrededor de los 17 años, pero a mediados del siglo XX, la edad de la menarca promediaba los 13 años<sup>3,4,7</sup>.

Esta disminución significativa en la edad de la menarca se ha atribuido a diversos factores, principalmente a las mejoras en las condiciones de vida, mejor nutrición y salud general<sup>7</sup>.

Es importante destacar que la obesidad parece estar contribuyendo a esta tendencia hacia un inicio puberal más temprano en las niñas<sup>10-12</sup>.

Esta progresión hacia una pubertad más temprana parece haberse estabilizado en las últimas décadas. La edad promedio de la menarca se ha mantenido relativamente estable en los últimos 50 años. Sin embargo, la edad de inicio del desarrollo mamario en las niñas parece haber continuado disminuyendo en las últimas dos décadas<sup>7</sup>.

### Clasificación de la pubertad precoz

Desde el punto de vista fisiopatológico, la PP puede clasificarse en:

Pubertad precoz central (PPC), dependiente de gonadotropinas, que se caracteriza por la activación precoz del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG), con liberación temprana de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y consecuentemente de gonadotropinas<sup>8</sup>. Por lo tanto, la secuencia de los eventos puberales respeta la sincronización de la pubertad normal y se manifiesta clínicamente en niñas con la aparición del botón mamario y en niños por agrandamiento del tamaño testicular a volumen de 4 ml o 2,5 cm de longitud<sup>7,8</sup>.

La PPC puede estar asociada a lesiones del sistema nervioso central, tales como tumores (gliomas, astrocitomas y hamartomas hipotalámicos), infecciones, traumatismos e irradiación, y también puede ser desencadenada a partir de una pubertad precoz periférica (PPP) en la que se activa el eje HHG favorecido por el avance de la edad ósea<sup>7,8,13</sup>.

En los últimos años, con el advenimiento de

técnicas de estudios de biología molecular, se han descrito causas genéticas asociadas a la PPC, como las mutaciones activantes del gen *KISS1/KISS1R* y *MKRN3*<sup>14</sup>. Finalmente, se definen como idiopática a la PPC donde no puede identificarse la causa de la activación del eje HHG. Este tipo de PPC es la más frecuente en niñas.

La PPP, o independiente de gonadotropinas, se produce por un aumento de esteroides sexuales sin elevación de gonadotropinas.

Dentro de las causas que favorecen el desarrollo de PPP se incluyen las de origen gonadal, como tumores ováricos, síndrome de McCune-Albright, las de origen adrenal, como la hiperplasia adrenal congénita, tumores adrenales, las de origen ectópico, como los tumores secretores de gonadotropina coriónica humana (hCG) y el hipotiroidismo. Así como causas iatrogénicas por exposición a esteroides sexuales exógenos<sup>8,15</sup>.

Además de la PPC y PPP, existen variantes del desarrollo puberal, como la telarquia prematura, definida como desarrollo mamario sin vello pubiano ni aceleración de la maduración ósea<sup>8</sup>; la adrenarquia prematura, manifestada clínicamente por la aparición de vello púbico sin otras manifestaciones puberales y, por último, la menarquia prematura, que se define como sangrado menstrual sin otros signos puberales, antes de los 10 años<sup>8,16</sup>.

### **Fisiología de la activación del eje Hipotálamo Hipofisaria Gonadal (HHG)**

Si bien el mecanismo de activación y funcionamiento del eje HHG no está totalmente dilucidado, en las últimas décadas se han realizado importantes avances<sup>17</sup>. La evidencia actual demuestra que la GnRH producida en la eminencia media de manera pulsátil estimula la secreción de gonadotropinas hipofisarias que finalmente actúan en las gónadas, estimulando la síntesis de esteroides sexuales. El estradiol producido en los ovarios, estimula el desarrollo del tejido mamario en niñas, así como el crecimiento y desarrollo de los túbulos seminíferos y la mitosis de las células de Sertoli, generando agrandamiento testicular en niños<sup>18</sup>.

Debemos tener en cuenta, que el eje HHG se encuentra activo en la vida fetal y hasta los primeros

6 meses de vida, cuando empiezan a decaer las gonadotropinas, con excepción de las concentraciones de FSH en niñas que pueden permanecer elevadas hasta los 3-4 años. Este proceso se lo conoce como minipubertad, si bien aún no está totalmente dilucidada su significancia biológica, se lo asocia con crecimiento del falo, el descenso y crecimiento testicular en niños, así como con la maduración folicular en niñas<sup>18,19</sup>.

Posteriormente se genera inhibición de la secreción de GnRH, que se mantiene hasta el inicio de la pubertad. Los mecanismos que gatillan la reactivación de la secreción de GnRH no están del todo identificados, la evidencia indica que existe una compleja interacción entre factores nutricionales, ambientales y genéticos<sup>18</sup>.

A pesar de la conocida secreción pulsátil de GnRH, aún se desconoce dónde se generan estos pulsos. Inicialmente se postuló que un grupo interconectado de neuronas GnRH podría producir sus propios pulsos regulares<sup>20</sup>. Sin embargo, los estudios de cultivos celulares no lograron demostrar una sincronización espontánea entre neuronas.

Existe evidencia de que la pulsatilidad de GnRH surge de localizaciones extrínsecas a las neuronas de GnRH. Un mapeo de la actividad eléctrica hipotalámica en monos, reveló una estrecha correlación entre la secreción de LH y la actividad eléctrica en el núcleo arcuato<sup>21</sup>. La co-expresión de neurotransmisores kisspeptina, neurokinina B y dinorfina A en las neuronas KNDy del núcleo arcuato sugiere la posibilidad de ciclicidad autocrina o paracrina y las convirtió en las candidatas generadoras de pulsos<sup>22,23</sup>.

Por otra parte, desde hace varios años, diversos autores han descrito la importancia de hormonas periféricas, en la activación y mantenimiento de la actividad del eje HHG<sup>18</sup>. Entre ellas la leptina, hormona derivada de los adipocitos que representa un indicador de la reserva de energía y masa grasa corporal; se ha comprobado que su secreción es indispensable para la activación del eje, progresión puberal y mantenimiento de la fertilidad<sup>24,25</sup>. Se han descrito mutaciones en los genes que codifican para la leptina o su receptor asociadas a hipogonadismo hipogonadotrófico<sup>26</sup>.

La insulina es otra hormona implicada en la activación del eje HHG, no solo por su actividad como regulador de la secreción de leptina<sup>27</sup> sino también por su actividad directa sobre el hipotálamo<sup>28</sup>. Existe evidencia de que el factor de crecimiento insulino similar 1 (IGF-1), que es un homólogo estructural de la insulina, actuaría sobre el hipotálamo regulando la actividad del eje HHG<sup>29</sup>. Por otra parte, la Ghrelina, un péptido secretado por células enteroendocrinas durante el ayuno, que tiene efecto orexígeno y pareciera actuar directamente sobre las neuronas productoras de GnRH, inhibiendo su actividad<sup>30</sup>.

Yang y col. demostraron que ayunos prolongados, con balance energético negativo, así como dietas ricas en calorías (balance energético positivo) generan desregulación de las neuronas KNDy del núcleo arcuato<sup>31</sup>.

Por otro lado, alrededor de los 6 años se produce la maduración de la zona reticularis de las glándulas suprarrenales, dando lugar a la liberación de andrógenos suprarrenales, en particular el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), marcador de la adrenarca, cuyos signos físicos incluyen vello púbico, vello axilar y olor apocrino y en general se hacen clínicamente evidentes poco después del inicio clínico de la pubertad<sup>32,33</sup>. En ausencia de desarrollo mamario o agrandamiento testicular, estos cambios físicos no indican activación del eje HHG<sup>7</sup>.

### Diagnóstico de la pubertad precoz central

El diagnóstico de pubertad precoz requiere una evaluación integral incluyendo la confección de una historia clínica detallada, con edad de inicio de los signos puberales, antecedentes familiares de pubertad precoz, talla parental y edad de la menarquia materna, así como la presencia de síntomas neurológicos. Durante el examen físico debe evaluarse el estadio de Tanner, antropometría, evaluación de la piel, en búsqueda de manchas café con leche y la exploración neurológica<sup>34</sup>.

El test de estimulación con GnRH o con un análogo sintético como el leuprolide, es considerada la prueba de referencia para el diagnóstico, sin embargo existen variaciones en los valores de corte utilizados<sup>35</sup>. Una concentración máxima de LH > 5

UI/L o la relación pico de LH/pico de FSH  $\geq 0,6$  son consistentes con la activación del eje HHG<sup>36</sup>.

Actualmente, hay evidencia que la determinación aislada de LH, cuando se utilizan ensayos ultrasensibles, es un excelente parámetro bioquímico para el diagnóstico de PPC, valores > 0,2UI/L puede considerarse puberal<sup>37-39</sup>. Valores menores, no descartan PPC y se sugiere realizar test de estímulo, sin embargo, con valores entre 0,3 y 0,83 UI/L cuando la presentación clínica no es concluyente también se sugiere realizar un test de estímulo<sup>39</sup>.

Las determinaciones de estradiol pueden mejorar la sensibilidad de los test de estímulo cuando se realizan entre 18 y 24 h luego de la prueba<sup>40</sup>.

Los valores elevados de estradiol o testosterona si bien apoyan el diagnóstico, no lo excluyen cuando están bajos<sup>36</sup>.

Por otro lado, la ecografía pélvica en niñas permite evaluar el tamaño y las características del útero y los ovarios, así como descartar patología ovárica. El crecimiento uterino refleja la estimulación estrogénica mientras que el crecimiento ovárico indica estimulación por gonadotropinas. Una longitud uterina >35 cm y volúmenes ováricos >2 ml se las considera puberales<sup>41</sup>.

Durante la infancia, el tamaño uterino se mantiene estable, con una forma cilíndrica y la altura del cuello uterino es mayor que el cuerpo (relación cuerpo/cuello =1:2) Durante la pubertad, se produce un incremento progresivo de la longitud uterina, adquiere una conformación de pera, y la relación cuerpo cuello se invierte (2:1), con evidente engrosamiento endometrial<sup>42-44</sup>.

La radiografía de mano y muñeca izquierda permite calcular la edad ósea y es una herramienta fundamental para confirmar el avance de la maduración esquelética asociada a la PP. Para su valoración, generalmente se utiliza el atlas de Greulich y Pyle que facilita calcular la proyección de talla y resulta esencial para evaluar la respuesta al tratamiento<sup>39,45</sup>.

La resonancia magnética (RM) nuclear de cerebro con foco en la región selar se indica para descartar lesiones del sistema nervioso central. Siempre se recomienda realizarla en niños y en niñas menores de 6 años. Un metaanálisis realizado en 2018 demostró

que solo el 1,6% de las niñas tienen alteraciones del sistema nervioso que requieran intervención<sup>46</sup>.

### Tratamiento de la pubertad precoz central

El tratamiento de la pubertad precoz depende de su causa y de la edad del paciente.

Hasta la década de 1980 existían tres enfoques farmacológicos para el tratamiento de la PP. El primero de ellos fue el acetato de medroxiprogesterona (MPA), se administraba por vía oral en una dosis de 10 mg por día o en forma de inyección intramuscular de 100 a 150 mg cada 2 semanas. La MPA disminuye los niveles de gonadotropinas en un grado variable.

Las niñas generalmente experimentaban el cese de la menstruación junto con regresión del desarrollo mamario, así como la estrogenización de la mucosa vaginal. Sin embargo, tuvo poco impacto en la maduración esquelética o en la velocidad de crecimiento<sup>47,48</sup>. Posteriormente se utilizó danazol, un derivado sintético del 2,3-isoxazol de la 17 $\alpha$ -etilnil testosterona. El primer informe publicado en 1975, involucró a 3 niñas y 2 niños. Si bien las concentraciones de esteroides sexuales disminuyeron, la LH se suprimió de manera inconsistente y no se observó ningún efecto sobre la FSH<sup>49</sup>.

Al igual que el MPA, el danazol resultó ineficiente para la aceleración del crecimiento lineal y la rápida maduración esquelética. También se describieron la aparición de signos de virilización en niñas, especialmente en dosis superiores a 150 mg/m<sup>2</sup>/día. El tercer agente farmacológico que se utilizó fue el acetato de ciproterona (CA), un esteroide sintético con propiedades antigonadotrópicas y antiandrogénicas. Si bien se comprobó el efecto beneficioso sobre los índices clínicos y bioquímicos de la progresión puberal, así como sobre las tasas de crecimiento y maduración esquelética, posteriormente se reportó el riesgo de desencadenar insuficiencia suprarrenal primaria<sup>50,51</sup>.

En 1981, se describió el uso de un GnRHa de acción prolongada en una niña de 2 años con PPC idiopática. Después de ocho semanas de tratamiento disminuyeron los valores de gonadotropinas y de estradiol<sup>52</sup>.

En los últimos años, se ha registrado un notable

incremento en la disponibilidad de análogos de GnRH aprobados para el tratamiento de la pubertad precoz en niños. Estos análogos se distinguen por la sustitución de la L-glicina natural en la posición 6 del decapeptido por un aminoácido isómero D. Adicionalmente, en algunos casos se elimina el décimo aminoácido y se modifica la L-prolina natural en la posición 9. Estas modificaciones estructurales interfieren con los sitios de acción de las peptidasas, aumentando significativamente la vida media de las moléculas y mejorando su eficacia terapéutica<sup>17</sup>.

La exposición prolongada a GnRH, debido a los análogos de GnRH de depósito, genera una desensibilización del eje HHG produciendo supresión puberal transitoria, deteniendo el avance de la edad ósea, así como frenando el incremento de la velocidad de crecimiento. Debe advertirse que la estimulación inicial puede generar un ligero aumento del tamaño de las mamas, así como un breve sangrado uterino<sup>53</sup>.

El leuprolide se comercializa en forma de inyecciones intramusculares mensuales en dosis de 7,5 mg o en inyección subcutánea administrada cada 6 meses a 45 mg<sup>54</sup>.

La triptorelina se comercializa en dosis de 3,75 mg, para la aplicación mensual; 11,25 mg para la formulación trimestral o 22,5 mg cada 6 meses, todas se administran por vía intramuscular<sup>39</sup>.

La eficacia bioquímica puede demostrarse mediante la determinación de LH por un método ultrasensible o LH estimulada, luego de recibir el análogo. La evidencia clínica incluye, desaceleración de la velocidad de crecimiento, falta de progresión e incluso regresión de signos puberales<sup>39</sup>. Ambos fármacos han demostrado ser efectivos, seguros y similares en términos de eficacia y tolerancia<sup>55</sup>.

El objetivo del tratamiento es mejorar el pronóstico de talla y evitar las posibles consecuencias psicológicas de una pubertad temprana.

## DISCUSIÓN

La pubertad precoz, caracterizada por la aparición temprana de los caracteres sexuales secundarios, es una consulta frecuente al endocrinólogo infantil. El inicio y tempo puberal se han modificado

a lo largo de los años, siendo cada vez más tempranos y rápidamente evolutivos. Los mecanismos de activación y funcionamiento del eje HHG aún no están totalmente dilucidados, por lo que un importante porcentaje de casos de PPC en niñas son clasificados como idiopáticos. Los nuevos ensayos ultrasensibles utilizados para la determinación aislada de LH, junto a la evaluación clínica, edad ósea

y ecografía ginecológica permiten realizar una adecuada aproximación diagnóstica. El tratamiento con análogos de GnRH de depósito es la primera línea de elección. Por último, es importante destacar la realización de un diagnóstico oportuno, con el fin de individualizar la decisión terapéutica, teniendo en cuenta las características del paciente, el impacto psicosocial y las expectativas de talla adulta.

## Referencias Bibliográficas

- Cartault A, Edouard T, Pienkowski C, Tauber M. Normal Puberty. *La Revue Du Praticien*. 2008 Jun 30;58(12):1311-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18714651/>
- Bourguignon JP, Parent AS. Puberty from Bench to Clinic: Lessons for Clinical Management of Pubertal Disorder. *Endocrine development*. Vol 29. *Karger Publishers*; 2015. <https://karger.com/books/book/255/Puberty-from-Bench-to-Clinic-Lessons-for-Clinical>
- Sørensen K, Mouritsen A, Aksglæde L, Hagen C, Sloth Mogensen S, Juul A. Recent Secular Trends in Pubertal Timing: Implications for Evaluation and Diagnosis of Precocious Puberty. *Hormone Research in Paediatrics*. 2012;77(3):137-45. <https://doi.org/10.1159/000336325>.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocrine Reviews*, 2003 Oct;24(5):668-693. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0019>.
- Huang A, Reinehr T, Roth C. Connections between Obesity and Puberty. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2020 Oct;14:160-168. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.08.004>.
- López-Rodríguez D, Franssen D, Heger S. Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects on Puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sep;35(5):101579. <https://orbi.uliege.be/handle/2268/288347>
- Laufer D, Davrieux M, Garcia L. Desarrollo Puberal En La Niña Y Adolescente. *Arch Pediatr Urug*. 2023 Jun;94(s1):e403. <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v94nnspe1/1688-1249-adp-94-nspe1-e403.pdf>
- Castro-Feijóo L, Pombo M. Pubertad precoz. *An Pediatr Contin*. 2006;4(2):79-87. <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-sumario-vol-4-num-2-S1696281806X72608>
- Escomel E. La Plus Jeune Mere du Monde. *La Presse Medicale*; 1939 may 31;47(43):875.
- Kaplowitz PB. Link Between Body Fat and the Timing of Puberty. *Pediatrics*. 2008 Feb;121(Supplement 3):S208-S217. [https://pediatrics.aapublications.org/content/121/Supplement\\_3/S208](https://pediatrics.aapublications.org/content/121/Supplement_3/S208)
- Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):84-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117864>
- Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017 Oct 24;14(10):1266. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101266>.
- Zevin EL, Eugster EA. Central precocious puberty: a review of diagnosis, treatment, and outcomes. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2023 Dec 1;7(12):886-96. [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(23\)00237-7](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(23)00237-7)
- Pagani S, Calcaterra V, Acquafredda G, Montalbano C, Bozzola E, Ferrara P, et al. MKRN3 and KISS1R Mutations in Precocious and Early Puberty. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020 Mar 30;46:39. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0808-6>.

15. Eugster EA. Peripheral Precocious Puberty: Causes and Current Management. *Hormone Research in Paediatrics*. 2009;71(1):64–7. <https://karger.com/hrp/article-abstract/71/Suppl.%201/64/369949/Peripheral-Precocious-Puberty-Causes-and-Current?redirectedFrom=fulltext>
16. Brito, VN, Latronico AC, Arnhold I, Bilharinho Mendonca B. Update on the Etiology, Diagnosis and Therapeutic Management of Sexual Precocity. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2008;51/1:18–31. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000100005>.
17. Fuqua JS, Eugster EA. History of Puberty: Normal and Precocious. *Hormone Research in Paediatrics*. 2022;95(6):568–78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36446322/>
18. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016 Mar;4(3):254–64. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5192018/>
19. Kuiru-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014;82(2):73–80. <https://karger.com/hrp/article/82/2/73/162597/Activation-of-the-Hypothalamic-Pituitary-Gonadal>
20. Herbison AE. The Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator. *Endocrinology*. 2018 Sep 28;159(11):3723–36. <https://academic.oup.com/endo/article/159/11/3723/5078409#137745161>
21. Goodman RL, Coolen LM, Lehman MN. A Role for Neurokinin B in Pulsatile GnRH Secretion in the Ewe. *Neuroendocrinology*. 2014;99(1):18–32. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3976461/>
22. Nagae M, Uenoyama Y, Okamoto S, Tsuchida H, Ikegami K, Goto T, et al. Direct evidence that KNDy neurons maintain gonadotropin pulses and folliculogenesis as the GnRH pulse generator. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021 Jan 26;118(5):e2009156118. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7865162/>
23. Goodman R, Herbison AE, Lehman MN, Navarro VJ. Neuroendocrine control of gonadotropin-releasing hormone: Pulsatile and surge modes of secretion. *J Neuroendocrinol*. 2022 Jan;34(5). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9948945/>
24. Farooqi IS, O’Rahilly S. 20 years of leptin: Human disorders of leptin action. *Journal of Endocrinology*. 2014 Oct;223(1):T63–70. <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/223/1/T63.xml>
25. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin’s Actions on the Reproductive Axis: Perspectives and Mechanisms. *Biology of Reproduction*. 1999 Feb;60(2):216–22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9915984/>
26. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and Molecular Genetic Spectrum of Congenital Deficiency of the Leptin Receptor. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jan 18;356(3):237–47. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2670197/>
27. Tsai M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. Stimulation of leptin secretion by insulin. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012 Dec;16(Suppl 3):S543–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3602982/>
28. Moret M, Stettler R, Rodieux F, Gaillard RC, Waeber G, Wirthner D, et al. Insulin Modulation of Luteinizing Hormone Secretion in Normal Female Volunteers and Lean Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Neuroendocrinology*. 2008 Oct 2;89(2):131–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18832802/>
29. Wolfe A, Divall S, Wu S. The regulation of reproductive neuroendocrine function by insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1). *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2014 Oct;35(4):558–72. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4175134/>
30. Farkas I, Vastagh C, Sárvári M, Liposits Z. Ghrelin Decreases Firing Activity of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons in an Estrous Cycle and Endocannabinoid Signaling Dependent Manner. *PLoS ONE*. 2013 Oct;8(10):e78178. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3790731/>

31. Yang JA, Yasrebi A, Snyder M, Roepke TA. The interaction of fasting, caloric restriction, and diet-induced obesity with 17 $\alpha$ -estradiol on the expression of KNDy neuropeptides and their receptors in the female mouse. *Molecular and cellular endocrinology*. 2016 May;437:35–50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27507595/>
32. Kempná P, Marti N, Udhane SS, Flück CE. Regulation of androgen biosynthesis – A short review and preliminary results from the hyperandrogenic starvation NCI-H295R cell model. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015 Jun 1;408:124–<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25543021/>
33. Xing Y, Lerario AM, Rainey W, Hammer GD. Development of Adrenal Cortex Zonation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2015 Jun;44(2):243–74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26038200/>
34. Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of Peripheral Precocious Puberty. *Endocrine development*. 2016;29:230–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345994/>
35. Sodero G, Pane LC, Di Samo L, Rigante D, Cipolla C. Clinical Pediatric Endocrinology. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2023 Apr;32(3):192–194. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10288295/pdf/cpe-32-192.pdf>
36. Cantas-Orsdemir S, Eugster EA. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(2):123–130. <https://scholarworks.indianapolis.iu.edu/items/c7db74ed-b829-4061-8c4c-6fbd088926f5>
37. Harrington J, Palmert MR, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Archives of Disease in Childhood*. 2013 Oct 29;99(1):15–20. <https://adc.bmj.com/content/99/1/15.long>
38. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a Single Unstimulated Luteinizing Hormone Level to Diagnose Central Precocious Puberty in Girls. *PEDIATRICS*. 2009 May 26;123(6):e1059–63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19482738/>
39. Krishna KB, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Hormone Research in Paediatrics*. 2019;91(6):357–72. <https://karger.com/hrp/article/91/6/357/162902/Use-of-Gonadotropin-Releasing-Hormone-Analogs-in>
40. Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, Arcari AJ, Ballerini MG, Bergadá I, et al. High diagnostic accuracy of subcutaneous Triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Clinical Endocrinology*. 2013 Jan;78(3):398–404. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2012.04517.x>
41. de Vries L, Phillip M. Role of Pelvic Ultrasound in Girls with Precocious Puberty. *Hormone Research in Paediatrics*. 2011;75(2):148–52. <https://karger.com/hrp/article-abstract/75/2/148/166045/Role-of-Pelvic-Ultrasound-in-Girls-with-Precocious?redirectedFrom=fulltext>
42. Caprio MG, Di Serafino M, De Feo A, Guerriero E, Perillo T, Barbuto L, et al. Ultrasonographic and multimodal imaging of pediatric genital female diseases. *Journal of Ultrasound*. 2019 Feb;22(3):273–89. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6704207/>
43. Holm K, Mosfeldt Laursen E, Brocks V, Müller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1995 Sep 1;6(3):175–81. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1469-0705.1995.06030175.x>
44. Talarico V, Rodio MG, Viscomi A, Galea E, Galati MC, Raiola G. The role of pelvic ultrasound for the diagnosis and management of central precocious puberty: An update. *Acta Biomédica*. 2021 Nov 4;92(5):e2021480–0. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8689311/>
45. Xu YQ, Li GM, Li Y. Advanced Bone Age as an Indicator Facilitates the Diagnosis of Precocious Puberty. *Jornal de Pediatria*. 2018 Jan;94(1):69–75. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.03.010>
46. Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018 Jun;31(7):701–10. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2018-0052/html>
47. Reiter EO, Kaplan SL, Conte FA, Grumbach MM. Responsivity of Pituitary Gonadotropes to Luteinizing Hormone-releasing Factor in Idiopathic

- Precocious Puberty, Precocious Thelarche, Precocious Adrenarche, and in Patients Treated with Medroxyprogesterone Acetate. *Pediatric Research*. 1975 Feb;9(2):111-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1090891/>
48. Warren MP, Mathews JH, Morishima A, Vande Wiele R. The effect of medroxyprogesterone acetate on gonadotropin secretion in girls with precocious puberty. *The American journal of the medical sciences*. 1975 May;269(3):375-81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1155493/>
49. Lee PA, Thompson RG, Migeon CJ, Blizzard RM. The effect of danazol in sexual precocity. *The Johns Hopkins Medical Journal*. 1975 Dec;137(6):265-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/173912/>
50. Kauli R, A Pertzalan, R Prager-Lewin, Grunebaum MF, Laron Z. Cyproterone acetate in treatment of precocious puberty. *Archives of Disease in Childhood*. 1976 Mar 1;51(3):202-8. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1545909/>
51. Girard J, Baumann JM, U Bühler, K Zuppinger, Haas HG, Staub JJ, et al. Cyproteroneacetate and ACTH Adrenal Function. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1978 Sep;47(3):581-6. <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/47/3/581/2678811?redirectedFrom=fulltext>
52. Crowley WF,Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting lhrm agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1981 Feb;52(2):370-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6780592/>
53. Banerjee S, Bajpai A. Precocious Puberty. *Indian Journal of Pediatrics*. 2023 Apr;90(6). <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-023-04554-4>
54. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, et al. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1371-6. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1863>[PubMed]0021-972X
55. Valenzise M, Nasso C, Scarfone A, Rottura M , Cafarella G, Pallio G, et al. Leuprolide and Triptorelin Treatment in Children with Idiopathic Central Precocious Puberty: An Efficacy/Tolerability Comparison Study. *Frontiers in Pediatrics*. 2023 May 17:11. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1170025>



# Desafíos clínicos en la transición de género en un varón trans con síndrome metabólico y trastornos psiquiátricos en el contexto de la menopausia

## *Clinical challenges in gender transition in a trans man with metabolic syndrome and psychiatric disorders in the context of menopause*

\*Ana Belén Orrigo<sup>1</sup>, Mariela Sigal<sup>1</sup>, Miriam Llano<sup>1</sup>, Irma Cruzado<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Agudos "Dr. Teodoro Álvarez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: orrioganabelen@gmail.com

Conflictos de intereses: las personas autoras declaran no tener conflictos de interés.

### Resumen

La diversidad de género y las intervenciones médicas relacionadas han adquirido mayor visibilidad en las últimas décadas, destacándose la importancia de enfoques integrales para la afirmación de género. Iniciar terapia hormonal de afirmación de género (THAG) en personas trans mayores de 50 años con múltiples comorbilidades, como el síndrome metabólico y trastornos psiquiátricos, representa un desafío clínico significativo, especialmente en el contexto de la posmenopausia.

Se presenta el caso de un varón trans de 58 años con antecedentes de trastorno bipolar, obesidad y resistencia a la insulina, quien inició terapia con testosterona en gel, ajustada gradualmente según la respuesta clínica, bajo un monitoreo continuo e interdisciplinario. Durante el tratamiento, se observaron cambios masculinizantes leves, estabilización parcial de los síntomas psiquiátricos y mejoras en parámetros metabólicos. Este caso destaca la complejidad y los retos de implementar estrategias interdisciplinarias para abordar con seguridad y eficacia los desafíos asociados al tratamiento hormonal en personas trans mayores con factores de riesgo significativos.

**Palabras Clave:** Diversidad de Género; Terapia de Afirmación de Género; Testosterona; Menopausia; Síndrome Metabólico; Trastornos Psiquiátricos.

### Abstract

*Gender diversity and related medical interventions have gained greater visibility in recent decades, highlighting the importance of comprehensive approaches to gender affirmation. Initiating gender-affirming hormone therapy (GAHT) in transgender individuals over 50 years of age with multiple comorbidities, such as metabolic syndrome and psychiatric disorders, represents a significant clinical challenge, especially in the postmenopausal context.*

*This report presents the case of a 58-year-old transgender man with a history of bipolar disorder, obesity, and insulin resistance, who began treatment with testosterone gel, gradually adjusted according to clinical response, under continuous and interdisciplinary monitoring. During treatment, mild masculinizing changes, partial stabilization of psychiatric symptoms, and improvements in metabolic parameters were observed. This case highlights the complexity and challenges of implementing interdisciplinary strategies to safely and effectively address the risks associated with hormone therapy in older transgender individuals with significant risk factors.*

**Key words:** Gender Diversity; Gender-Affirming Therapy; Testosterone; Menopause; Metabolic Syndrome; Psychiatric Disorders.

## INTRODUCCIÓN

La diversidad de género ha cobrado mayor visibilidad en las últimas décadas, afectando a un porcentaje significativo de la población. Se estima que su prevalencia puede variar entre el 0,5% y el 1,3% en personas asignadas hombres al nacer, y entre el 0,4% y el 1,2% en aquellas asignadas mujeres<sup>1</sup>.

Diferentes guías clínicas proporcionan recomendaciones sobre las modalidades de tratamiento hormonal para la afirmación de género<sup>2,3</sup>. Con respecto al tratamiento masculinizante, si bien los hombres trans que reciben terapia con testosterona no presentan evidencia consistente de mayor riesgo de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, se ha observado un aumento leve en la presión arterial sistólica, elevaciones en los triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad, así como una reducción de las lipoproteínas de alta densidad, sin cambios significativos en el colesterol sérico total<sup>4,5</sup>. En hombres trans se ha documentado disminución de la resistencia a la insulina y reducción del 10% en la grasa corporal total durante el primer año de tratamiento. A pesar de estas alteraciones metabólicas, la incidencia de diabetes tipo 2 (DBT 2) en personas trans después del inicio de la terapia hormonal no difiere de la población general. Esto sugiere que, aunque la terapia hormonal puede influir en los componentes del síndrome metabólico, otros factores también juegan un papel crucial en el desarrollo de la DBT 2 en esta población<sup>4,7</sup>.

Por otro lado, la terapia hormonal puede desencadenar o exacerbar episodios maníacos, especialmente en individuos con una predisposición a trastornos del estado de ánimo. Sin embargo, el inicio del tratamiento hormonal en personas con profundo deseo de hormonización podría tener un impacto positivo en su imagen y autoestima. La fluctuación de los niveles hormonales puede influir en la estabilidad emocional del paciente, aumentando el riesgo de impulsividad y conductas autolesivas<sup>8</sup>.

Con respecto a las dosis y monitoreo de tratamiento, se recomienda iniciar con dosis conservadoras y progresar según la respuesta del paciente<sup>2,3</sup>. Esto es especialmente relevante para el período de la posmenopausia ya que pueden tener diferentes necesidades y riesgos. Los efectos de la masculinización suelen evidenciarse entre los tres y seis meses de iniciado el tratamiento, con cambios observables como la modificación de la voz, redistribución de grasa corporal y aumento del vello corporal<sup>2,3</sup>.

Es fundamental un enfoque multidisciplinario en el manejo de la salud mental y hormonal de las personas trans, asegurando que se implementen estrategias de intervención adecuadas para mitigar los riesgos asociados, al tiempo que se apoya su

bienestar psicológico y su deseo de afirmación de género.

## REPORTE DE CASO

Se presenta el caso de un individuo trans varón de 58 años de edad, que consulta en julio de 2022 solicitando tratamiento de hormonización. Desde la infancia se ha identificado como masculino, aunque experimentó una significativa represión por parte de su familia. A la fecha de la consulta se dedicaba al comercio informal y tenía estudios secundarios completos.

### Historia personal y familiar

El paciente estuvo casado y tiene dos hijos, ambos nacidos por parto natural. En cuanto a su desarrollo puberal, su menarca ocurrió a los 15 años; mientras que su última menstruación fue a los 50. Entre sus antecedentes médicos, se destaca un diagnóstico de trastorno bipolar con internación en 2020 tras un intento autolítico (dos años antes de la consulta inicial), lo que resalta la importancia de un abordaje integral que considere tanto su salud mental como endocrinológica. Es tabaquista y no tiene antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas o alcohol.

A nivel familiar, se registra que su tío paterno fue diagnosticado con cáncer de próstata, mientras que su hermana padeció cáncer hepático asociado a Hepatitis C.

### Evaluación clínica inicial

El paciente se encontraba en tratamiento farmacológico con litio (1000 mg), risperidona (6 mg), quetiapina (50 mg), citalopram (20 mg) y clonazepam (1 mg). En el examen físico, presentaba talla de 1,60 m, peso de 92,3 kg y un índice de masa corporal (IMC) de 36 kg/m<sup>2</sup>, lo que indica obesidad y su riesgo metabólico asociado. La presión arterial era de 120/60 mmHg. Se observaba la presencia de acantosis nigricans en pliegues cutáneos, lo que sugiere resistencia a la insulina.

Los estudios complementarios incluyeron citología: negativo para lesión intraepitelial o malignidad (NILM), mamografía bilateral con proyección axilar (BI-RADS II), y electrocardiograma con trazado normal. Se realizaron análisis de laboratorio de rutina y hormonales para evaluar los niveles de testosterona y otros parámetros relevantes (ver Tabla 1).

### Plan de tratamiento

Se inició tratamiento hormonal con gel transdérmico de testosterona al 1% en dosis progresivas, con el objetivo de alcanzar niveles androgénicos en rango masculino. Complementariamente, se

recomienda cese del consumo de tabaco y se enfatiza en el plan alimentario adecuado, acompañado de actividad física. Aporta bajo tratamiento con testosterona, valores de glucemia 113 mg/dl y 129 mg/dl por lo que se inicia tratamiento con metformina 850 mg/día.

**Seguimiento y evolución**

Durante el seguimiento mensual del paciente se evaluó la respuesta al tratamiento hormonal y el estado de salud mental. En las primeras consultas, se observó leve hirsutismo en las extremidades superiores; efecto esperado y bien recibido por el paciente.

Si bien el objetivo bioquímico del tratamiento de hormonización en varones trans es lograr un nivel de testosterona total entre 3,5 y 7 ng/mL, no está claro si estos valores son también adecuados en menopausia. Por otra parte, en este paciente las comorbilidades presentadas indujeron un inicio de tratamiento a muy bajas dosis lo que retrasó el logro de dicho objetivo.

En cuanto al resto del perfil bioquímico, se observó una tendencia hacia la normalización de los parámetros metabólicos (ver Tabla 2).

Se continuó el tratamiento con metformina y se realizaron modificaciones en el tratamiento psiquiátrico por el equipo de salud mental según la

**Tabla 1.** Resultados iniciales de laboratorio, julio 2022.

Análisis	Resultado	Rango normal
FSH	15.4 mUI/mL	23.0-116.3 mUI/mL (posmenopausia)
LH	6.04 mUI/mL	15.9-54.0 mUI/mL (posmenopausia)
PRL (Prolactina)	36 ng/mL	4.8-23.3 ng/mL
Estradiol (E2)	34 pg/mL	<20 pg/mL (posmenopausia)
17 OH Progesterona	0.84 ng/mL	0.1-1.2 ng/mL
Testosterona total	0.11 ng/mL	Hombres: 3.5-7.0 ng/mL Mujeres: 0.1-0.8 ng/mL
Testosterona libre	1.73 pg/mL	Hombres: 58.8 - 184 pg/mL / Mujeres: 1.2 - 11.2 pg/mL Mujeres postmenopausia: 0.6 - 10.7 pg/mL
Testosterona biodisponible	5.47 ng/mL	Mujeres: 0.02 - 0.27 ng/mL / Mujeres postmenopausia: 0.06 - 0.25 ng/mL / Hombres: 1.4 - 4.3 ng/mL
SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales)	35 nmol/L	Mujeres: 26 - 110 nmol/L / Mujeres postmenopausia: 14 - 69 nmol/L / Hombres: 19 - 90 nmol/L
DHEAS	179 µg/dL	35-430 µg/dL (adulto)
Androstenediona (D4)	1.2 ng/mL	0.3-2.5 ng/mL
TSH	2.78 µUI/mL	0.4-4.0 µUI/mL
T4 Libre	0.7 ng/dL	0.8-1.8 ng/dL
Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (Atpo)	Negativo	Negativo
Anticuerpos antitiroglobulina (aTg)	Negativo	Negativo
Glucosa	120 mg/dL	70-110 mg/dL
Insulina	13.3 µU/mL	2.0-25.0 µU/mL
HbA1C	5.1	<5.7 (no diabético)
Colesterol total	158 mg/dL	<200 mg/dL
LDL	75 mg/dL	<100 mg/dL
HDL	45 mg/dL	>50 mg/dL
TAG	189 mg/dL	<150 mg/dL
TGO	24 UI/L	Hasta 32 UI/L
TGP	32 UI/L	Hasta 33 UI/L

**Tabla 2.** Laboratorio de control bajo terapia hormonal, abril 2023

Análisis	Resultado	Rango normal
Testosterona total	2.18 ng/mL	Hombre: 3.5-7.0 ng/mL / Mujeres: 0.1-0.8 ng/mL
Testosterona libre	21.5 ng/dL	0.8-1.8 ng/dL
SHBG	84.1 nmol/L	Mujer postmenopausia: 14-69 nmol/L Hombres:19-90 nmol/L
Glucosa en ayunas	95 mg/dL	70-110 mg/dL
Colesterol total	119 mg/dL	<200 mg/dL
LDL	52 mg/dL	<100 mg/dL
HDL	32 mg/dL	>50 mg/dL
TAG	174 mg/dL	<150 mg/dL

evolución anímica del paciente. El paciente reportó mejoría significativa, con menos episodios de angustia y mayor estabilidad en su vida diaria.

En mayo de 2024, se identificó una opacidad nodular en el cuadrante inferior derecho mediante mamografía. Ante este hallazgo, se optó por mantener el tratamiento con testosterona en gel, con un seguimiento riguroso y una evaluación continua en patología mamaria.

El paciente fue atendido de manera interdisciplinaria, incluyendo el servicio de nutrición, con el objetivo de optimizar su plan alimentario y fomentar la actividad física regular. La mejora en su bienestar psicológico, atribuida en parte a los efectos positivos de la terapia hormonal, contribuyó a un aumento significativo en la frecuencia y duración de sus actividades físicas. Este incremento, junto con un plan nutricional adecuado, se reflejó en una pérdida de peso progresiva y en mejoras tanto en sus parámetros metabólicos como en su salud general, fortaleciendo los resultados del tratamiento médico de manera integral.

## DISCUSIÓN

La terapia hormonal de afirmación de género (THAG) siempre representa un desafío. En este paciente, el antecedente de patología psiquiátrica, el diagnóstico de DBT 2 y la menopausia constituyen situaciones que hacen aún más dificultoso su abordaje y seguimiento.

Numerosas publicaciones han destacado los efectos positivos de la THAG en individuos que reciben tratamiento psiquiátrico, especialmente en relación con su bienestar psicológico. Distintos estudios demuestran que la THAG se asocia con una notable disminución de síntomas depresivos, ansiedad y otros trastornos psicológicos en personas transgénero. En un estudio a largo plazo de

Ruppin y Pfäfflin publicado en 2015 se evaluaron a 35 mujeres trans (edad media: 52,9) y a 36 hombres trans (edad media: 41,2) en tratamiento durante al menos 10 años. Los resultados mostraron significativamente menos trastornos psicológicos y dificultades interpersonales en el seguimiento, además de mayor satisfacción personal con la vida<sup>9</sup>. De manera similar, un seguimiento de 2 años realizado en Italia reveló que 54 personas trans bajo THAG presentaron menos enfermedades psicopatológicas, malestar corporal y síntomas depresivos en comparación con aquellos sin tratamiento<sup>10</sup>. Más recientemente, un estudio de Aldridge y col desarrollado en el Reino Unido mostró una notable disminución de depresión y ansiedad en una cohorte de 178 personas trans bajo THAG, seguidas durante 18 meses en servicios de salud mental<sup>11</sup>. En el caso presentado, el paciente reportó una mejoría significativa en su ánimo, con mayor estabilidad emocional y disminución de episodios de angustia. Este efecto puede atribuirse tanto al impacto positivo de la testosterona en el bienestar psicológico como al abordaje interdisciplinario, incluyendo la intervención del equipo de salud mental.

En cuanto al perfil glucídico, los estudios a corto plazo sugieren un aumento en la insulinosensibilidad con terapia androgénica y una disminución con la terapia feminizante<sup>12</sup>. La Red Europea para la Investigación de la Incongruencia de Género (ENIGI, por sus siglas en inglés) mostró que la testosterona en hombres trans genera cambios significativos en el perfil lipídico, como aumento en colesterol total, LDL y triglicéridos, y reducción de HDL, lo cual sugiere la necesidad de un monitoreo cercano del riesgo cardiovascular y de estrategias personalizadas para mitigar posibles complicaciones metabólicas en esta población<sup>12,13</sup>. Otros estudios, como los de Liu y col.<sup>14</sup> y Allen y col.<sup>15</sup>, corroboran estos

hallazgos, subrayando la necesidad de un monitoreo cercano, especialmente durante el primer año de terapia hormonal. Asimismo, en correlación con la literatura pudimos observar que la evolución del perfil metabólico mostró una tendencia hacia la normalización: glucosa en ayunas de 95 mg/dL y una reducción del colesterol total a 119 mg/dL tras el inicio de tratamiento con metformina y el control nutricional. A pesar de que el HDL permaneció bajo (32 mg/dL), los triglicéridos se redujeron levemente de 189 mg/dL a 174 mg/dL, reflejando una respuesta inicial favorable.

El inicio de la terapia hormonal con testosterona en este paciente trans varón en posmenopausia mostró mejoras significativas en varios parámetros clínicos, incluyendo una reducción progresiva de la glucosa en ayunas, estabilización parcial de los parámetros lipídicos y un aumento en su bienestar emocional, acompañado de una mayor motivación para adoptar hábitos saludables como el ejercicio regular. Estos cambios reflejan el impacto positivo de la terapia hormonal, no solo en la afirmación

de género sino también en el perfil metabólico y psicológico del paciente.

Sin embargo, este caso destaca los desafíos de iniciar y ajustar el tratamiento en personas con múltiples comorbilidades, como el síndrome metabólico y trastornos psiquiátricos. La administración de dosis bajas de testosterona, ajustadas de manera progresiva según la respuesta clínica, permitió minimizar riesgos y asegurar un manejo seguro y efectivo.

El enfoque interdisciplinario fue esencial para optimizar los resultados, integrando atención psiquiátrica, endocrinológica, ginecológica, nutricional y clínica. Esta colaboración facilitó un seguimiento cercano, asegurando no solo la mejora de los parámetros metabólicos sino también el apoyo emocional y psicológico necesario para el éxito del tratamiento.

En conclusión, este caso resalta la importancia de estrategias integrales y monitoreo continuo para maximizar los beneficios de la terapia hormonal y mejorar la calidad de vida de pacientes trans mayores con factores de riesgo significativos.

## Referencias Bibliográficas

- D'hoore L, T'Sjoen G. Gender-affirming hormone therapy: An updated literature review with an eye on the future. *J Intern Med.* 2022 May;291(5):574-592.
- Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):3869-3903.
- Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis P, DeCuypere G, Feldman JL, et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. *International Journal of Transgenderism.* 2012;13(4): 165-232.
- Connelly PJ, Marie Freel E, Perry C, Ewan J, Touyz RM, Currie G, et al. Gender-Affirming Hormone Therapy, Vascular Health and Cardiovascular Disease in Transgender Adults. *Hypertension.* 2019 Dec;74(6):1266-1274.
- Van Velzen D, Wiepjes C, Nota N, van Raalte D, de Mutsert R, Simsek S, et al. Incident Diabetes Risk Is Not Increased in Transgender Individuals Using Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Apr 19;107(5):e2000-e2007.
- Tangpricha, Gender-affirming Hormone Therapy and Risk of Diabetes in Transgender Persons. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2022;107(6):e2632-e2633.
- Corona G, Vena W, Pizzocaro A, Vignozzi L, Sforza A, Maggi M. Testosterone therapy in diabetes and pre-diabetes. *Andrology.* 2023;11(2):204-214.
- Budge SL, Adelson JL, Howard KA. Anxiety and depression in transgender individuals: the roles of transition status, loss, social support and coping. *J Consult Clin Psychol.* 2013;81(3):545-557.
- Rupp U, Pfäfflin F. Long-Term Follow-Up of Adults with Gender Identity Disorder. *Arch Sex Behav.* 2015;44(5):1321-9.
- Fisher AD, Castellini G, Ristori J, Casale H, Cassioli E, Sensi C, et al. Cross-Sex Hormone Treatment and Psychobiological Changes in Transsexual Persons: Two-Year Follow-Up Data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4260-4269.
- Aldridge Z, Patel S, Guo B, Nixon E, Bouman WP, Witcomb GL, et al. Long-term effect of gender-affirming hormone treatment on depression and anxiety symptoms in transgender people: A prospective cohort study. *Andrology.* 2021;9(6):1808-1816.
- Cocchetti C, Romani A, Collet S, Greenman Y, Schreiner T, Wiepjes C, et al. The ENIGI (European Network for the Investigation of Gender Incongruence) Study: Overview of Acquired Endocrine Knowledge and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2022 Mar 24;11(7):1784.
- Van Velzen DM, Paldino A, Klaver M, Nota NM, Defreyne J, Hovingh GK, et al. Cardiometabolic Effects of Testosterone in Transmen and Estrogen Plus Cyproterone Acetate in Transwomen. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):1937-1947.
- Liu YH, Wu TH, Chu CH, Lin YC, Lin LY. Metabolic effects of cross-sex hormone therapy in transgender individuals in Taiwan. *J Chin Med Assoc.* 2021;84(3):267-272.
- Allen AN, Jiao R, Day P, Pagels P, Gimpel N, SoRelle JA. Dynamic Impact of Hormone Therapy on Laboratory Values in Transgender Patients over Time. *J Appl Lab Med.* 2021;6(1):27-40.



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 olas de calor en la calidad del semen: Un estudio retrospectivo en Argentina entre 2005 y 2023

## *Impact of heat waves on semen quality: A retrospective study in Argentina between 2005 and 2023*

Gustavo Luis Verón<sup>1</sup>, Ania Antonella Manjon<sup>1</sup>, Lidia Arévalo<sup>2</sup>, Jorge Santiago<sup>2</sup>, Mónica Hebe Vazquez-Levin<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Instituto de Biología y Medicina Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Laboratorio CEUSA-LAEH, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: mhvazl@gmail.com

### Resumen

Las olas de calor (OC), definidas como períodos con temperaturas diarias mayores al promedio histórico en una región específica, son cada vez más frecuentes en los últimos años. Sin embargo, pocos estudios han evaluado el impacto de las OC sobre la calidad del semen. El estudio de Verón y col. analizó los datos de 54 926 hombres (18-60 años) sometidos a análisis de rutina de semen entre 2005 y 2023 en la unidad de andrología del Laboratorio CEUSA-LAEH (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina). Los registros de temperatura fueron proporcionados por el Servicio Meteorológico Nacional. Se registraron 124 días de OC (al menos 3 días consecutivos con más de 32,3°C de máxima y 22°C de mínima). Los hombres expuestos a OC durante la espermatogénesis exhibieron menor número de espermatozoides (concentración y recuento;  $P < 0,0001$ ) y morfología normal (% espermatozoides normales y recuento de mótilos normales;  $P < 0,05$ ). Estas diferencias fueron más pronunciadas cuando se compararon eyaculados expuestos a varias OC (2013/2023) o a ninguna (2005/2007/2016). Se encontró una asociación negativa entre la calidad seminal y la duración del OC. Además, la exposición a  $\geq 6$  días de OC durante la espermatogénesis resultó en una asociación negativa ( $P < 0,05$ ) entre la exposición temprana (espermatocitogénesis: 64-90 días antes de la recolección de semen) y la calidad del semen.

Este estudio destaca la asociación negativa entre la exposición temprana a OC durante el desarrollo espermático, evidenciado por una disminución en la calidad seminal. Estos resultados aportan al manejo de los pacientes en consulta por fertilidad, así como a tener un enfoque colaborativo integral que involucre políticas gubernamentales globales, prácticas sostenibles y esfuerzos coordinados entre políticas, atención médica e investigaciones científicas.

**Palabras Clave:** Olas de Calor; Temperatura; Calidad del Semen; Espermatogénesis; Edad; Cambio Climático

### Abstract

*Heat waves (HW; periods with daily temperatures surpassing the historical average for a specific region) have become more frequent worldwide in recent years, but few studies have reported their association with semen quality. The study by Verón et al. evaluated data from 54 926 men (18-60 years) undergoing routine semen analysis between 2005-2023 at CEUSA-LAEH andrology unit, in Buenos Aires, Argentina. Temperature readings were provided by the Servicio Meteorológico Nacional. A total of 124 days had HW (at least 3 consecutive days with over 22°C (minimum) and 32.3°C (maximum) for Buenos Aires). Men exposed to HW during spermatogenesis exhibited lower sperm number (concentration and count;  $P < 0.0001$ ) and normal morphology (% normal sperm and normal motile count;  $P < 0.05$ ). These differences were most pronounced between semen samples from years with several HW (2013/ 2023) and none (2005/2007/2016). A multiple regression analysis revealed a negative association between semen quality and HW length, suggesting a prolonged exposure more detrimental than an acute one. Exposure to  $\geq 6$ -days HW during spermatogenesis resulted in a negative ( $P < 0.05$ ) association between early exposure (spermatocytogenesis: 64-90 days prior semen collection) and semen quality.*

*This study highlights the negative association between early exposure to HW during sperm development, as evidenced by a decrease in seminal quality. These results contribute to the management of patients in fertility consultation, as well as to having a comprehensive collaborative approach that involves global government policies, sustainable practices and coordinated efforts between policies, medical care and scientific research.*

**Key words:** Heat Waves; Temperature; Semen Quality; Spermatogenesis; Age; Climate Change

## ANÁLISIS CRÍTICO

\*Mónica Hebe Vazquez-Levin<sup>1</sup>, Gustavo Luis Verón<sup>1</sup>, Ania Antonella Manjon<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Biología y Medicina Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

\*Correspondencia: mhvazl@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La infertilidad es una enfermedad del sistema reproductor masculino y/o femenino, definida como la incapacidad de lograr un embarazo después de un año de relaciones sexuales regulares sin protección<sup>1</sup>. A nivel mundial, alrededor del 17,5 % de las personas adultas (aproximadamente 1 de cada 6 personas) sufrirán infertilidad en algún momento de su vida<sup>2</sup>, de las cuales el 50 % de los casos se atribuyen a factores masculinos<sup>3</sup>. Esta creciente prevalencia se alinea hacia una tendencia mundial de disminución global del recuento de espermatozoides, que se asocia con el aumento observado de la infertilidad masculina en las últimas décadas<sup>4,5</sup>. Diversos factores contribuyen a la infertilidad masculina, como los trastornos genéticos y endocrinos, las infecciones, la exposición a toxinas, la edad, estilos de vida y los cambios ambientales, entre otros<sup>6-8</sup>. Específicamente, en lo que concierne a la temperatura, para que se dé una espermatogénesis eficiente, la temperatura testicular de los mamíferos es regulada entre 3 y 7 °C por debajo de la temperatura corporal. En este sentido, las condiciones que inducen estrés térmico, como el varicocele, la obesidad y la exposición prolongada al calor se asocian con una menor calidad de semen<sup>9</sup>. En línea con estas observaciones, se ha encontrado una asociación entre la calidad seminal y la exposición a altas temperaturas en trabajadores expuestos al calor (soldadores, panaderos y herreros), quienes exhiben una calidad seminal menor en comparación con los trabajadores administrativos<sup>10</sup>. Además, varios estudios han demostrado una asociación negativa entre la temperatura ambiente y la calidad del semen<sup>11</sup>, y se ha informado de una menor calidad seminal en muestras obtenidas de bancos de semen o laboratorios de andrología durante el verano en comparación con otras estaciones<sup>12,13</sup>.

El cambio climático se caracteriza por la alteración de los patrones climáticos regionales y globales. Un efecto preocupante del cambio climático es

el incremento a nivel mundial en las temperaturas máximas, la frecuencia y la duración de las olas de calor (OC), definidas como períodos con temperaturas diarias que superan el promedio histórico de una región específica. Esto representa una problemática debido al efecto negativo de las OC en la salud humana, que conducen a afecciones como agotamiento por calor, síncope por calor, golpe de calor, que en última instancia resultan en la muerte. Cabe destacar que Argentina fue testigo de un aumento del 14% en el riesgo de muerte por causas naturales durante las OC entre 2005 y 2015, siendo la población <15 y >84 años la más vulnerable<sup>14</sup>. En un estudio reciente, Deng y col. exploraron el impacto de las OC sobre la calidad seminal en países de Oriente, identificando una asociación significativa negativa<sup>15</sup>, sin embargo, no existen estudios que aborden este tema en Occidente y, particularmente en Latinoamérica.

El estudio tuvo como objetivo determinar la asociación entre las OC y la calidad seminal en Argentina, particularmente en la Ciudad de Buenos Aires, mediante la realización de un análisis detallado utilizando una extensa cohorte de pacientes de la unidad de Andrología del Centro CEUSA-LAEH ubicado en la misma ciudad y que cuenta con un laboratorio clínico referente en la materia.

### El diseño y el muestreo de la investigación

La asociación entre las OC y la calidad del semen se evaluó en una cohorte de 54 907 pacientes de entre 18 y 60 años que asistieron a la unidad de andrología del laboratorio clínico CEUSA-LAEH para realizar un examen de rutina del semen entre septiembre de 2005 y julio de 2023. Los datos meteorológicos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires para el período 2005-2023 fueron proporcionados por el Servicio Meteorológico Nacional de Argentina. Durante el período estudiado, y según la definición de OC, hubo 287 días con temperaturas que superaron los 32,3°C de máxima y 22°C de mínima. De estos, 124 tuvieron OC pues, según la definición de OC, se deben dar estas temperaturas al menos 3 días seguidos. Cabe destacar que la ocurrencia máxima de días de OC se observó entre noviembre y marzo (finales de la primavera y verano en el hemisferio Sur), meses que coinciden con los períodos de las temperaturas más altas de bulbo seco.

Mediante el uso de herramientas de programación y estadísticas, Verón y col. encontraron una asociación negativa entre las OC y un conjunto de parámetros seminales que sirven para evaluar el potencial fértil masculino.

## Objetivos y hallazgos

Inicialmente, en el estudio se compararon los valores de los parámetros seminales de las muestras de hombres expuestos (grupo expuesto) y no expuestos (grupo no expuesto) para al menos una OC durante la espermatogénesis entre 2005 y 2023. En este segmento del estudio solo se incluyeron hombres menores de 40 años, basándose en hallazgos previos del mismo grupo de investigación que reportaron una asociación negativa entre la edad masculina y la calidad del semen<sup>16</sup>. Como resultado, se determinó que la concentración, recuento, y morfología de espermatozoides móviles fueron menores en el grupo expuesto a OC comparados con los de los hombres del grupo no expuesto. Contrastando con estos hallazgos la vitalidad la vitalidad y la motilidad de los espermatozoides (total y progresiva) fueron mayores en el grupo expuesto en comparación con el grupo no expuesto, lo cual sugiere un efecto deletéreo de las OC sobre algunos parámetros seminales.

Seguidamente, se evaluó el impacto de la ocurrencia de OC sobre la calidad seminal durante alguno de los cuatro períodos previos a la eyaculación: la espermatocitogénesis (64-90 días antes de la recolección de semen), la meiosis (40-63 días antes de la recolección de semen), la espermiogénesis (17-39 días antes de la recolección de semen) y la maduración/almacenamiento del epidídimo (0-16 días antes de la recolección de semen). Se analizaron las diferencias estandarizadas entre los grupos expuesto y no expuesto y se determinó que la concentración, recuento, morfología y recuento de espermatozoides móviles normales eran menores ( $P < 0,05$ ) en el grupo expuesto que en el grupo no expuesto en casi todos los períodos. Esto sugiere que el efecto deletéreo de las OC impacta sobre los parámetros seminales en todos los procesos previos a la eyaculación, tanto en las diferentes etapas de la espermatogénesis como en la maduración y almacenamiento en el epidídimo. Se calcularon además las tasas de anomalías de los parámetros seminales para los cuatro períodos previos a la eyaculación considerando el límite de referencia inferior establecido por la OMS (percentilo 5)<sup>17</sup>. Como resultado, el grupo expuesto exhibió tasas más altas de anomalías de concentración y morfología espermáticas ( $P < 0,05$ ) en comparación con las muestras del grupo no expuesto durante varias etapas del desarrollo espermático.

Se analizó el impacto de condiciones extremas de OC sobre la calidad seminal. En 2013 y 2023 se registró el mayor número de días de OC, 18 y 23,

respectivamente, mientras que en 2005, 2007 y 2016 no se registró ninguna OC. Se realizó el análisis anterior en muestras de hombres menores de 40 años del grupo expuesto a al menos una OC en 2013 o 2023, o no expuesto (2005, 2007 o 2016) durante el desarrollo espermático. En el grupo expuesto se encontró menor volumen de semen, concentración de espermatozoides, recuento total y total de móviles, morfología y recuento de móviles normales ( $P < 0,05$ ) que en los del grupo no expuesto. La exposición durante estos períodos extremos reveló un cambio 3,86 veces mayor en el recuento total de espermatozoides móviles en comparación con todo el período de estudio. Estos hallazgos confirman un efecto deletéreo de las OC sobre los parámetros seminales y estiman el impacto en condiciones extremas.

La asociación entre las OC y la calidad del semen también fue evaluada en los años 2013 y 2023 frente a 2005, 2007 y 2016, considerando la edad como un posible factor adicional. Los hombres menores de 40 años presentaron una menor concentración ( $P < 0,05$ ), recuento de espermatozoides móviles totales y móviles normales en las muestras del grupo expuesto a OC, mientras que los de 40 años o mayores además presentaron menor ( $P < 0,05$ ) vitalidad y motilidad (total y progresiva) de los espermatozoides. Esto sugiere que un efecto deletéreo de las OC a todas las edades.

La duración de las OC mostró una asociación negativa con el volumen del semen, la concentración, el recuento, la motilidad, el recuento total de espermatozoides móviles y el recuento normal de espermatozoides móviles. Se consideró además el número de OC y su temperatura media máxima para comprender el impacto combinado, y se determinó una correlación negativa de la calidad espermática con la duración de la OC, particularmente después de 2 a 3 OC durante el desarrollo. Además, se observó una asociación negativa significativa entre la mayoría de los parámetros de calidad seminal y la duración de la OC, especialmente cuando las temperaturas superaron los 30,12°C (percentil 50). Esto sugiere que el impacto adverso en la calidad seminal se vuelve más pronunciado con un mayor número de OC y temperaturas más altas.

Estos hallazgos coinciden con los informes sobre usuarios de saunas y baños calientes, conductores profesionales, panaderos y soldadores que muestran una calidad de semen significativamente inferior después de una exposición prolongada<sup>18</sup>. Por el contrario, los aumentos agudos de la temperatura corporal, como los que se producen en los deportistas, parecen tener un efecto positivo o nulo

sobre la salud general y la calidad del semen<sup>19</sup>.

Para evaluar el período en el que la asociación perjudicial entre la duración de la ola de calor y la calidad del semen fue más pronunciada, se analizaron los datos de muestras de hombres de menos de 40 años expuestos a una sola OC de al menos 6 días consecutivos (por encima del percentil 90) durante todo el período de desarrollo espermático (90 días). Como resultado, se determinó una correlación positiva significativa entre el día de exposición durante el desarrollo espermático (1-90) y el volumen del semen, la vitalidad y la motilidad total espermática, y el recuento total de espermatozoides móviles. Esto sugiere un efecto más pronunciado de las OC que ocurren durante las primeras semanas de la espermatogénesis. Dada la naturaleza sensible a la temperatura de la espermatogénesis, es posible que las alteraciones en la termorregulación testicular pueden inducir la apoptosis de las células germinales a través del daño del ADN, lo que resulta en un arresto espermatogénico y posteriores reducciones en el recuento de espermatozoides<sup>9</sup> (ver Cuadro 1).

## DISCUSIÓN

- El estudio analizado es el primero de Argentina y de la Región de las Américas sobre la asociación entre OC y alteraciones en los parámetros seminales en hombres en consulta en laboratorio de andrología.

- El estudio ofrece información clave sobre la compleja conexión entre OC y calidad seminal.
- Mediante el uso de herramientas estadísticas y de programación, se encontró una asociación negativa entre las OC y los parámetros seminales que se evalúan como indicadores de potencial fértil masculino en el examen de rutina.
- Los resultados destacan la importancia de considerar los factores climáticos en el contexto de la salud reproductiva masculina.
- Los hallazgos se suman a otros factores que han contribuido a la disminución de la calidad del semen a nivel mundial en las últimas décadas.
- La evaluación de la calidad del semen, que sirve como un indicador indirecto de la infertilidad masculina, podría ser un activo valioso para el desarrollo de políticas públicas.
- El aumento en la frecuencia de OC en Argentina representa una amenaza no solo para la salud humana, sino también para el desarrollo demográfico, ya que puede conducir a un aumento en la inversión pública en salud reproductiva y reproducción médicamente asistida.
- Solo mediante el trabajo articulado entre los ámbitos asistencial, de concientización y de políticas sanitarias se podrán enfrentar los desafíos que plantea el cambio climático y anticipar un mejor escenario para la salud reproductiva y general de las personas.

### Cuadro 1. Hallazgos destacados

- La exposición a olas de calor (OC) se asoció a una peor calidad seminal, encontrándose menor cantidad de espermatozoides, así como menor proporción de espermatozoides con formas normales.
- A mayor cantidad de días de OC peor calidad seminal.
- Las muestras de semen obtenidas en los períodos de mayor cantidad de OC presentaron poblacionalmente una cantidad total de espermatozoides móviles 10% menor a la registrada en las que nunca estuvieron expuestas.
- Se encontró asociación negativa entre las OC y la calidad seminal tanto en hombres de menos y más de 40 años.
- Los hombres expuestos a OC durante el desarrollo de sus espermatozoides (3 meses previos a la obtención de la muestra de semen) presentaron una menor cantidad de espermatozoides totales, móviles y con formas normales en comparación con aquellos que no estuvieron expuestos durante ese período.
- El efecto negativo es mayor cuando las OC ocurren al principio del período de tres meses de desarrollo de los espermatozoides.
- La exposición prolongada (OC de 6 días o más) es peor que la exposición aguda, como ocurre con trabajadores expuestos al calor de forma crónica (panaderos, trabajadores metalúrgicos, choferes) respecto de los que presentan exposición de forma aguda (deportistas).

## Referencias Bibliográficas

- 1 World Health Organization <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
- 2 World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva: *World Health Organization*; 2023.
- 3 Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 26:37.
- 4 GBD 2021 Fertility and Forecasting Collaborators. 2024. Global fertility in 204 countries and territories, 1950–2021, with forecasts to 2100: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021.
- 5 Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Jolles M, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update.* 2023; 29:157-176.
- 6 Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018; 15:369-384.
- 7 Kimmins S, Anderson RA, Barratt CLR, Behre HM, Catford SR, De Jonge CJ, et al. Frequency, morbidity and equity - the case for increased research on male fertility. *Nat Rev Urol.* 2024; 21:102-124.
- 8 De Jonge CJ, Barratt CLR, Aitken RJ, Anderson RA, Baker P, Chan DYL, et al. Current global status of male reproductive health. *Hum Reprod Open.* 2024; Apr 12;2024(2):hoae017. doi: 10.1093/hropen/hoae017. PMID: 38699533; PMCID: PMC11065475.
- 9 Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reprod Biomed Online.* 2015; Jan;30(1):14-27. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.09.018. Epub 2014 Oct 12. PMID: 25456164.
- 10 Hamerezaee M, Dehghan SF, Golbabaee F, Fathi A, Barzegar L, Heidarnajad N. Assessment of Semen Quality among Workers Exposed to Heat Stress: A Cross-Sectional Study in a Steel Industry. *Saf Health Work.* 2018; 9:232-235.
- 11 Zhang Y, Zhong L, Xu B, Yang Y, Ban R, Zhu J, et al. SpermatogenesisOnline 1.0: a resource for spermatogenesis based on manual literature curation and genome-wide data mining. *Nucleic Acids Res.* 2013; 41(Database issue):D1055-62.
- 12 Rosa-Villagrán L, Barrera N, Montes J, Riso C, Sapiro R. Decline of semen quality over the last 30 years in Uruguay. *Basic Clin Androl.* 2021; 31:8.
- 13 Verón GL, Tissera AD, Bello R, Estofan GM, Hernández M, Beltramone F, et al. Association between meteorological variables and semen quality: a retrospective study. *Int J Biometeorol.* 2021; 65:1399-1414. doi: 10.1007/s00484-021-02112-1. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33834291.
- 14 Chesini F, Abrutzky R, Titto E. Mortalidad por olas de calor en la ciudad de Buenos Aires, Argentina (2005-2015). *Cad. Saude Publica* 2019; 35(9):e00165218 doi: 10.1590/0102-311x00165218
- 15 Deng X, Wang Q, Shi C, Wei J, Lv Z, Huang S, et al. Heat wave exposure and semen quality in sperm donation volunteers: A retrospective longitudinal study in south China. *Environ Res.* 2023; Nov 1;236(Pt 2):116665. doi: 10.1016/j.envres.2023.116665. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37451571.
- 16 Verón GL, Tissera AD, Bello R, Beltramone F, Estofan G, Molina RI, et al. Impact of age, clinical conditions, and lifestyle on routine semen parameters and sperm kinematics. *Fertil Steril.* 2018; 110:68-75.e4.
- 17 World Health Organization. 2021. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 6th ed.
- 18 De Toni L, Finocchi F, Jawich K, Ferlin A. Global warming and testis function: A challenging crosstalk in an equally challenging environmental scenario. *Front Cell Dev Biol.* 2023; Jan 16;10:1104326. doi: 10.3389/fcell.2022.1104326. PMID: 36726592; PMCID: PMC9885165.
- 19 Racinais S, Moussay S, Nichols D, Travers G, Belfekih T, Schumacher YO, et al. Core temperature up to 41.5°C during the UCI Road Cycling World Championships in the heat. *Br J Sports Med.* 2019; 53:426-429



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.

## ANÁLISIS CRÍTICO

Matilde Rusticucci<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Buenos Aires

<sup>2</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.

\*Correspondencia: matilde.rusticucci@gmail.com

Este estudio publicado en *Science of the Total Environment* subraya la asociación negativa entre la exposición precoz a las olas de calor durante el desarrollo espermático y la calidad del semen en hombres de Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El cambio climático se viene desarrollando muy rápidamente y con gran intensidad generando múltiples impactos en el medio ambiente y en los habitantes. El impacto del cambio climático en la salud humana ha tomado gran dimensión y genera preocupación a nivel mundial<sup>1</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que el cambio climático es la mayor amenaza para la salud mundial del siglo XXI y que no es solo un problema para las generaciones futuras sino también para las actuales dado que está en pleno desarrollo. Cada año se registran temperaturas medias más altas y más personas se ven afectadas por desastres, enfermedades sensibles al clima y otras condiciones de salud. El cambio climático exacerba algunas amenazas para la salud y crea nuevos desafíos de salud pública. Se manifiesta principalmente en la mayor frecuencia de ocurrencia de estos eventos extremos del clima, más intensos y más prolongados<sup>2</sup>.

De estos asuntos se ocupan la OMS y la Organización Meteorológica Mundial. Estas organizaciones de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) crearon una Oficina sobre Clima y Salud, que estudia el riesgo de fenómenos como las temperaturas extremas, las inundaciones, las sequías y los ciclones<sup>3</sup>.

En particular, el impacto de las olas de calor en la salud humana tiene distintas dimensiones. Se

encuentran estudios de su impacto en la mortalidad<sup>4</sup> o en distintas patologías sobre variadas poblaciones a nivel mundial. En Argentina se trabajó principalmente sobre los excesos de mortalidad luego de la ocurrencia de olas de calor y sobre la variabilidad del estado del tiempo en la ocurrencia de distintas patologías<sup>5</sup>.

Si bien la cantidad de trabajos científicos que ligan el clima con la salud se ha ido incrementando notablemente en la última década, la región latinoamericana colabora con muy pocos resultados con la comunidad global<sup>6,7</sup>. Esto se puede deber a múltiples factores pero el denominador común es la falta de información, es decir de registros formados por datos obtenidos rigurosamente y analizados de manera tal que permitan obtener conclusiones. Por lo tanto, este trabajo es muy importante para poder estudiar y cuantificar los impactos en la salud en las poblaciones locales.

Se puede resaltar la gran cantidad de información obtenida a lo largo de los años, que conforma un número estadísticamente muy significativo y que permite desglosar distintos efectos posibles de las altas temperaturas en la calidad del semen en la población estudiada.

Las olas de calor se caracterizan por ser un período de varios días con temperaturas por encima de un umbral definido sobre un período previo de varios años<sup>8</sup>. La metodología aplicada en el estudio es correcta y las conclusiones muy relevantes. Se profundiza el estudio para el período más cálido del año (octubre a marzo), ya que las temperaturas más cálidas son las que más impacto tienen en la calidad espermática. Se muestra que los días de olas de calor se encuentren en los meses más cálidos del año, sobre un valor fijo de temperatura, y en particular cuando ambas temperaturas, máxima y mínima, superan su umbral. Como el impacto en la salud de ambas temperaturas puede ser distinto, la exposición al calor excesivo de día (temperatura máxima) tiene un impacto directo en la deshidratación y sus consecuencias, y el mal descanso nocturno se asocia a noches cálidas debido a temperaturas mínimas elevadas, por lo tanto se podrían analizar ambas por separado en un próximo trabajo.

## Referencias Bibliográficas

1. World Meteorological Organization. 2023 State of climate services, Health. Ginebra, 2023. [Internet] Disponible en: <https://climahealth.info/resource-library/2023-state-of-climate-services-health/>
2. World Meteorological Organization. Olas de calor [Internet] Disponible en: <https://wmo.int/topics/heatwave>
3. World Meteorological Organization. WHO-WMO Joint Climate and Health Programme. [Internet] Disponible en: <https://wmo.int/es/node/21343>
4. Almeida G, M Rusticucci, M Suaya. Relación entre mortalidad y temperaturas extremas en Buenos Aires y Rosario. *Meteorologica*, 2016. 41(2), pp. 65-79
5. Fontan S, Rusticucci M. Climate and Health in Buenos Aires: A Review on Climate Impact on Human Health Studies Between 1995 and 2015. *Front Environ*, 2021. Sci. 8:528408. DOI: 10.3389/fenvs.2020.528408
6. Hartinger, Stella M. Yasna K. Palmeiro-Silva · Informe América Latina 2023 de The *Lancet* Countdown sobre salud y cambio climático: el imperativo de un desarrollo resiliente al clima centrado en la salud. *The Lancet Regional Health – Américas*, Volumen 33, 100746
7. Romanello MW, Shih-Che H, Annalyse M, Palmeiro-Silva Y, Scamman D, Walawender M, et al. The 2024 report of the *Lancet* Countdown on health and climate change: facing record-breaking threats from delayed action. *The Lancet*, 2024. Vol 404, Nro 10465, 1847–1896
8. Rusticucci M, Kysely J, Almeida G, Lhotka O. Long-term variability of heat waves in Argentina and recurrence probability of the severe 2008 heat wave in Buenos Aires. *Theoretical and Applied Climatology*, 2016. Vol. 124, Nro 3-4, 679-689. DOI: 10.1007/s00704-015-1445-7



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.

NUEVO

# Alagin® Dúo

CLINDAMICINA 100 MG · KETOCONAZOL 400 MG



## ÓVULOS VAGINALES

*Elimina las infecciones  
vaginales de distinta etiología*

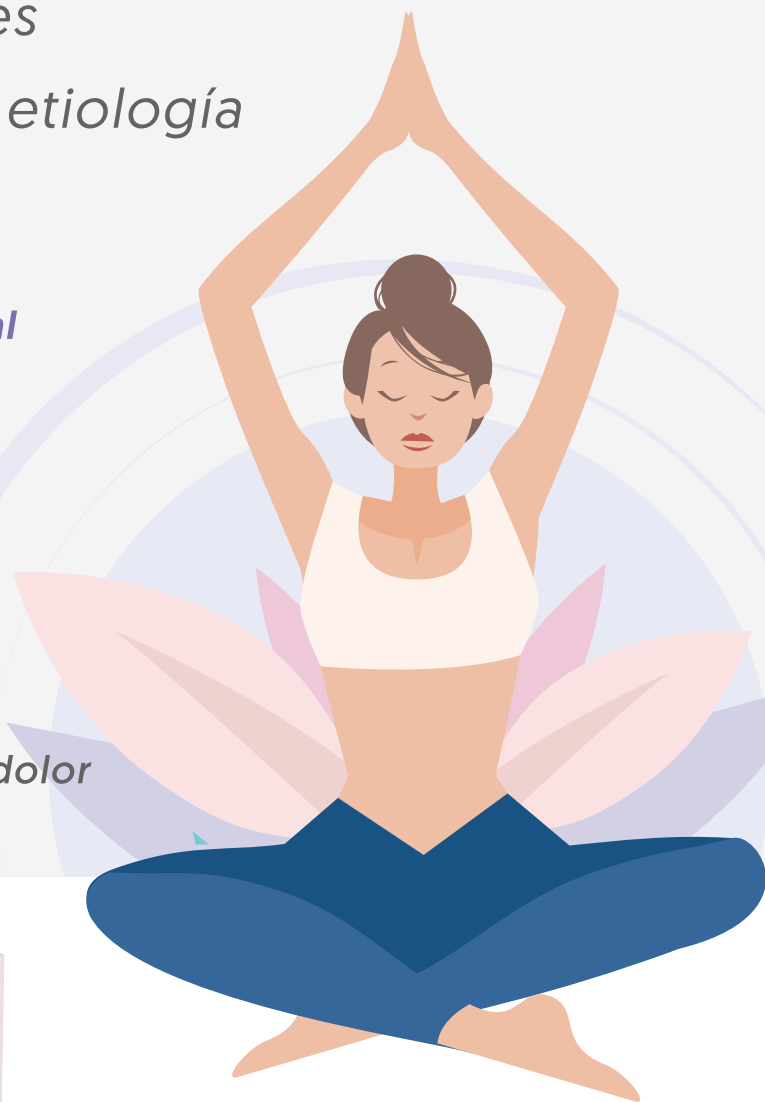
92,5  
%

de erradicación de  
**candidiasis vaginal**

84,2  
%

de erradicación de  
**vaginitis mixtas**

*Elimina rápidamente los  
síntomas de ardor, prurito y dolor*



7 ÓVULOS VAGINALES



Salud Femenina

CASASCO

# Vitamina D para la prevención de enfermedades: una guía de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología

## *Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*

Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volumen 109, Nro. 8, Agosto 2024, Págs. 1907–1947,  
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>

### Resumen

#### Introducción

Numerosos estudios demuestran asociaciones entre las concentraciones séricas de 25- hidroxivitamina D (25(OH)D) y una variedad de trastornos comunes, que incluyen enfermedades musculoesqueléticas, metabólicas, cardiovasculares, malignas, autoinmunes e infecciosas. Aunque no se ha establecido claramente una relación causal entre las concentraciones séricas de 25(OH)D y muchos trastornos, estas asociaciones han dado lugar a una suplementación generalizada con vitamina D y a un aumento de las pruebas de laboratorio para la 25(OH)D en la población general. La relación beneficio-riesgo de este aumento en el uso de vitamina D no está clara, y la ingesta óptima de vitamina D y el papel de las pruebas de 25(OH)D para la prevención de enfermedades siguen siendo inciertos.

#### Objetivo

Desarrollar pautas clínicas para el uso de la vitamina D (colecalfiferol [vitamina D3] o ergocalciferol [vitamina D2]) para reducir el riesgo de enfermedad en individuos sin indicaciones establecidas para el tratamiento con vitamina D o pruebas de 25(OH)D.

#### Métodos

Un panel multidisciplinario de expertos clínicos, junto con expertos en metodología de guías y revisión sistemática de la literatura, identificó y priorizó 14 preguntas clínicamente relevantes relacionadas con el uso de pruebas de vitamina D y 25(OH)D para reducir el riesgo de enfermedad. El grupo de expertos dio prioridad a los ensayos aleatorizados controlados con placebo en poblaciones generales (sin una indicación establecida para el tratamiento con vitamina D o pruebas de 25(OH)D), que

evaluaron los efectos de la administración empírica de vitamina D a lo largo de la vida, así como condiciones seleccionadas (embarazo y prediabetes). El grupo de expertos definió la «suplementación empírica» como la ingesta de vitamina D que (a) excede las ingestas dietéticas de referencia (IDR) y (b) se implementa sin pruebas de 25(OH)D. Las revisiones sistemáticas relevaron publicaciones relacionadas con estas 14 preguntas clínicas en bases de datos electrónicas. Se utilizó la metodología Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE, por su siglas en inglés) para evaluar la certeza de la evidencia y orientar las recomendaciones. El enfoque incorporó las perspectivas de un representante de los pacientes y consideró los valores de los pacientes, los costos y los recursos necesarios, la aceptabilidad y la viabilidad, y el impacto en la equidad en salud de las recomendaciones propuestas. El proceso para desarrollar esta guía clínica no utilizó un marco de evaluación de riesgos y no fue diseñado para reemplazar la IDR actual para la vitamina D.

#### Resultados

El grupo de expertos sugiere la suplementación empírica con vitamina D para niños y adolescentes de 1 a 18 años para prevenir el raquitismo nutricional y debido a su potencial para reducir el riesgo de infecciones del tracto respiratorio; para las personas de 75 años o más, debido a su potencial para reducir el riesgo de mortalidad; para las mujeres embarazadas debido a su potencial para reducir el riesgo de preeclampsia, mortalidad intrauterina, parto prematuro, recién nacido pequeño para la edad gestacional y mortalidad neonatal; y para aquellos con prediabetes de alto riesgo debido a su potencial para reducir la progresión a la diabetes. Debido a que las dosis de vitamina D en los ensayos

clínicos incluidos variaron considerablemente y a muchos participantes del ensayo se les permitió continuar con sus propios suplementos que contenían vitamina D, las dosis óptimas para la suplementación empírica con vitamina D siguen sin estar claras para las poblaciones consideradas. Para las personas no embarazadas mayores de 50 años para las que está indicada la vitamina D, el grupo de expertos sugiere la suplementación a través de la administración diaria de vitamina D, en lugar del uso intermitente de dosis altas. El grupo de expertos sugiere no tomar suplementos empíricos de vitamina D por encima de la IDR actual para reducir el riesgo de enfermedad en adultos sanos menores de 75 años. No se encontraron pruebas de ensayos clínicos que respalden el cribado rutinario de 25(OH)D en la población general, ni en las personas con obesidad o tez oscura, y no hubo pruebas claras que definieran el nivel objetivo óptimo de 25(OH)D necesario para la prevención de la enfermedad en las poblaciones consideradas; por lo tanto, el grupo de expertos sugiere no realizar pruebas rutinarias de 25(OH)D en todas las poblaciones consideradas. El mismo grupo consideró que, en la mayoría de las situaciones, la suplementación empírica con vitamina D es barata, factible, aceptable tanto para las personas sanas como para los profesionales de la salud, y no tiene ningún efecto negativo sobre la equidad en salud.

### Conclusión

El panel de expertos sugiere vitamina D empírica para las personas de 1 a 18 años, los adultos mayores de 75 años, las embarazadas y las personas con prediabetes de alto riesgo. Debido a la escasez de fuentes de alimentos naturales ricos en vitamina D, la suplementación empírica se puede lograr a través de una combinación de alimentos fortificados y suplementos que contengan vitamina D. Sobre la base de la ausencia de evidencia de ensayos clínicos de apoyo, el panel sugiere no realizar pruebas rutinarias de 25(OH)D en ausencia de indicaciones establecidas. Estas recomendaciones no pretenden reemplazar las IDR actuales para la vitamina D, ni se aplican a las personas con indicaciones establecidas para el tratamiento con vitamina D o las pruebas de 25(OH)D. Es necesario seguir investigando para determinar los niveles óptimos de 25(OH)D para obtener beneficios específicos para la salud.

**Palabras clave:** Vitamina D; 25-hidroxivitamina D; Deficiencia de Vitamina D; Mortalidad; Embarazo; Infección; Prediabetes; Guías de Práctica Clínica; Revisiones Sistemáticas

### Abstract

#### Background

*Numerous studies demonstrate associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) and a variety of common disorders, including musculoskeletal, metabolic, cardiovascular, malignant, autoimmune, and infectious diseases. Although a causal link between serum 25(OH)D concentrations and many disorders has not been clearly established, these associations have led to widespread supplementation with vitamin D and increased laboratory testing for 25(OH)D in the general population. The benefit-risk ratio of this increase in vitamin D use is not clear, and the optimal vitamin D intake and the role of testing for 25(OH)D for disease prevention remain uncertain.*

#### Objective

*To develop clinical guidelines for the use of vitamin D (cholecalciferol [vitamin D3] or ergocalciferol [vitamin D2]) to lower the risk of disease in individuals without established indications for vitamin D treatment or 25(OH)D testing.*

#### Methods

*A multidisciplinary panel of clinical experts, along with experts in guideline methodology and systematic literature review, identified and prioritized 14 clinically relevant questions related to the use of vitamin D and 25(OH)D testing to lower the risk of disease. The panel prioritized randomized placebo-controlled trials in general populations (without an established indication for vitamin D treatment or 25[OH]D testing), evaluating the effects of empiric vitamin D administration throughout the lifespan, as well as in select conditions (pregnancy and prediabetes). The panel defined "empiric supplementation" as vitamin D intake that (a) exceeds the Dietary Reference Intakes (DRI) and (b) is implemented without testing for 25(OH)D. Systematic reviews queried electronic databases for publications related to these 14 clinical questions. The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology was used to assess the certainty of evidence and guide recommendations. The approach incorporated perspectives from a patient representative and considered patient values, costs and resources required, acceptability and feasibility, and impact on health equity of the proposed recommendations. The process to develop this clinical guideline did*

not use a risk assessment framework and was not designed to replace current DRI for vitamin D.

### Results

The panel suggests empiric vitamin D supplementation for children and adolescents aged 1 to 18 years to prevent nutritional rickets and because of its potential to lower the risk of respiratory tract infections; for those aged 75 years and older because of its potential to lower the risk of mortality; for those who are pregnant because of its potential to lower the risk of preeclampsia, intra-uterine mortality, preterm birth, small-for-gestational-age birth, and neonatal mortality; and for those with high-risk prediabetes because of its potential to reduce progression to diabetes. Because the vitamin D doses in the included clinical trials varied considerably and many trial participants were allowed to continue their own vitamin D-containing supplements, the optimal doses for empiric vitamin D supplementation remain unclear for the populations considered. For nonpregnant people older than 50 years for whom vitamin D is indicated, the panel suggests supplementation via daily administration of vitamin D, rather than intermittent use of high doses. The panel suggests against empiric vitamin D supplementation above the current DRI to lower the risk of disease in healthy adults younger than 75 years. No clinical trial evidence was found to support routine screening for 25(OH)D in the general population, nor in those with obesity or dark complexion, and there was no clear evidence

defining the optimal target level of 25(OH)D required for disease prevention in the populations considered; thus, the panel suggests against routine 25(OH)D testing in all populations considered. The panel judged that, in most situations, empiric vitamin D supplementation is inexpensive, feasible, acceptable to both healthy individuals and health care professionals, and has no negative effect on health equity.

### Conclusion

The panel suggests empiric vitamin D for those aged 1 to 18 years and adults over 75 years of age, those who are pregnant, and those with high-risk prediabetes. Due to the scarcity of natural food sources rich in vitamin D, empiric supplementation can be achieved through a combination of fortified foods and supplements that contain vitamin D. Based on the absence of supportive clinical trial evidence, the panel suggests against routine 25(OH)D testing in the absence of established indications. These recommendations are not meant to replace the current DRIs for vitamin D, nor do they apply to people with established indications for vitamin D treatment or 25(OH)D testing. Further research is needed to determine optimal 25(OH)D levels for specific health benefits.

**Key words:** Vitamin D; 25-hydroxyvitamin D; Vitamin D deficiency; Mortality, Pregnancy; Infection; Prediabetes; Clinical Practice Guidelines; Systematic Reviews





REVISTA SAEGRE

[www.revistasae gre.com.ar](http://www.revistasae gre.com.ar)

ISSN 2469-0252 (en línea)

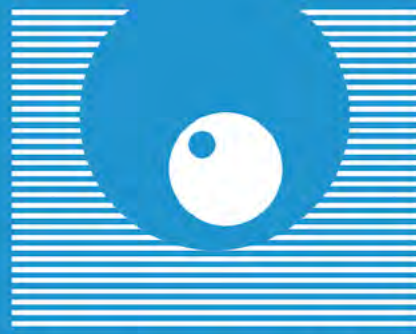
Entidad editora

SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA  
Y REPRODUCTIVA

Viamonte 2660 6”D” (1056). Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

+54 (11) 4961 0290

[www.sae gre.org.ar](http://www.sae gre.org.ar) – [sae gre@sae gre.org.ar](mailto:sae gre@sae gre.org.ar)



SAEGRE

REVISTA SAEGRE

Entidad editora

**Sociedad Argentina de Endocrinología  
Ginecológica y Reproductiva**