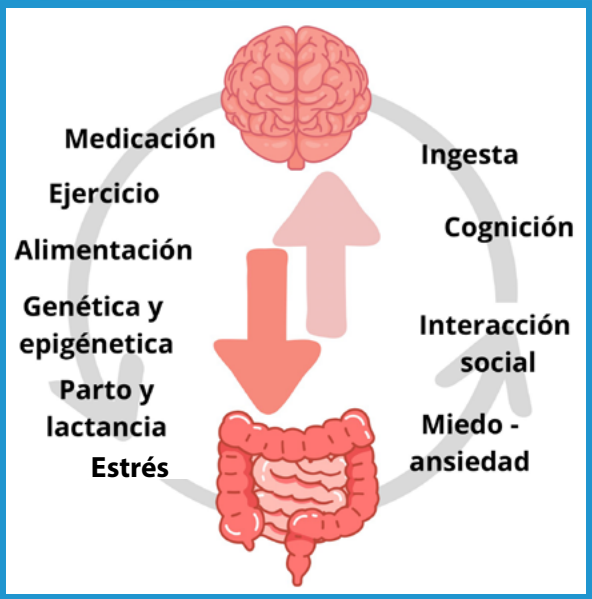
Volumen XXXII • Número 2 • Julio - Diciembre 2025

ISSN 2469-0252 (versión en línea). Lugar de edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

SAEGRE



Eje intestino - cerebro
Probióticos, prebióticos y simbióticos: herramientas clave para mejorar la salud endocrina

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de parámetros seminales y factores de riesgo asociados a infertilidad en hombres, Misiones, Argentina, 2019-2022

Ares R, Aguirre C, Nechesny Kiszko G, Alvarenga M, Benítez T, Blanco M, Fernández A, Jara D, Krentz M, Bonneau G.

REVISIÓN

Cuando lo esencial no es invisible: Esterilidad sin causa aparente, inflamación crónica de bajo grado y biomarcadores en fertilidad

Baum E.

Nutrición de precisión: Nutrigenética y Nutrigenómica aplicados a la calidad de vida

Ponce MC, Ricci J, Colica MV.

CASO CLÍNICO

Galactorrea normoprolactinémica

Villegas N, Benítez L.

ANÁLISIS DE LA LITERATURA

Impacto de los probióticos y prebióticos en el microbioma intestinal y la regulación hormonal

Ricatti J, Andersen S.

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

Notificación de defectos congénitos y uso de didrogesterona: un análisis de desproporcionalidad a partir de la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (VigiBase)

C, Chapron C, Treluyer JM, Guibourdenche J, Chouchana L.

SAEGRE

SAVE THE DATE

XIII CONGRESO
Nacional e Internacional
SAEGRE 2025

Buenos Aires
25-26 y 27 SEP

- Johannes Bitzer
- Temo Cuauhtémoc Celis González
- José María Soares Junior
- Carmen Irela Troya Moreno
- Patricio Barriga Pooley
- Gustavo Gómez Tabares
- Armando Antonio Marenco Aguilar

» ***SAEGRE ES #EXCELENCIA ACADÉMICA***

HOTEL LIBERTADOR • Av. Córdoba 690

*Presentación de **Poster Científico***

FECHA LÍMITE PARA ENVÍO DE ABSTRACTS
vía mail a **postercongresosaegre@gmail.com**

» 30/07/2025

Acceda al instructivo

INSCRÍBASE AQUI

al XII Congreso Nacional e Internacional SAEGRE 2025

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

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

SAEGRE

Volumen XXXII • Nº 2 • Julio - diciembre 2025 • ISSN 2469-0252 (en línea)

COMITÉ EDITORIAL

Directora Científica:

Dra. María Soledad Belingeri. Jefa de Sección Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Agudos José María Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Argentina. Profesora Adjunta del Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina. Subidirectora de la carrera de Médico Especialista en Endocrinología de la Facultad de Medicina, UBA. Sede Hospital de Agudos José María Penna, CABA, Argentina.

Secretaria:

Carolina Beatríz 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.

Editoras Asociadas:

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

Dra. Natalia Lorena Villegas. Médica, Especialista en Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Médica de Planta, consultorio de Endocrinología Infantil Hospital General de Agudos José María Penna, CABA, Argentina. Ayudante de Primera, Carrera de Médico Especialista en Pediatría, Facultad de Medicina, UBA. Argentina.

Dra. Rocío Macarena Córdoba. Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia (UBA). Miembro del cuerpo docente de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. "Obstetrics & Gynaecology Registrar" Royal Women's Hospital, Australia.

Dra. María José Rivas. Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Fellow de Uroginecologia. Médica Adscripta de la Unidad Obstétrica y Ginecológica de Mar del Plata, Provincia 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. Corolina Yulán.

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

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

Editor propietario
Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - SAEGRE

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

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

SAEGRE

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 de 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.

Además

- Curso de Especialización Superior en Climaterio
- Curso de Especialización Superior en Climaterio

Más información www.saegre.org.ar

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Volumen XXXII • Nº 2 • Julio - diciembre de 2025 • ISSN 2469-0252 (en línea)

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

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

Coordinadoras:
- Dra. Yanina Azas
- Dra. Carolina Simonet
- Bioq. Estela D'Iza
- Fernanda Lamuraglia
- Valeria Servetti
- Yamile Mocarbel

Secretarias/os:
- Dra.Mariana Jarlip
- Dr.Ignacio Castagnasso
- Dra. María Teresa Brasesco
- Romina Tizzano
- Alexandra Zambrano

Curso Universitario Avanzado en Ginecología Infanto Juvenil.
"Atención integral de la salud de la adolescente desde la perspectiva de la Endocrinología Ginecológica".

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

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

Secretarias/os:
- Dra. Paula Torres
- Dra. Rocio Córdoba
- Dr. Hernán Santaella
- Erika Hedberg.
- María José Rivas.
- Valeria Alvarez.

Revista indizada en:

LILACS Latin American and Caribbean Health Sciences Literature

Malena

latindex catálogo 2.0

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva
Viamonte 2660, piso 6°, ofic. D (C1056ABR), (C1057AAU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Tel.: (5411) 4961-0290.
Email: saegre@saegre.org.ar. **Sitio web:** www.saegre.org.ar

SAEGRE

Excelencia Académica

Revista

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Invitación para autores/as

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

Se podrán enviar artículos para publicar en las siguientes secciones:

- **Artículo Original**
- **Revisión**
- **Caso Clínico**
- **Análisis Crítico de Bibliografía**

¡Esperamos tu artículo!

Consultá las normas editoriales en la web de SAEGRE

www.revistasaegre.com.ar

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Volumen XXII • N° 2 • Julio - diciembre de 2025 • ISSN 2469-0252 (en línea)

SAEGRE

ÍNDICE

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de parámetros seminales y factores de riesgo asociados a infertilidad en hombres, Misiones, Argentina, 2019-2022 — 9

Ares R, Aguirre C, Nechesny Kiszko G, Alvarenga M, Benítez T, Blanco M, Fernández A, Jara D, Krentz M, Bonneau G.

REVISIÓN

Cuando lo esencial no es invisible: Esterilidad sin causa aparente, inflamación crónica de bajo grado y biomarcadores en fertilidad — 20

Baum E.

Nutrición de precisión: Nutrigenética y Nutrigenómica aplicados a la calidad de vida — 33

Ponce MC, Ricci J, Colica MV.

CASO CLÍNICO

Galactorrea normoprolactinémica en una adolescente no gestante — 44

Villegas N, Benítez L.

ANÁLISIS CRÍTICO

Impacto de los probióticos y prebióticos en el microbioma intestinal y la regulación hormonal — 49

Ricatti J

Anderden S

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

Notificación de defectos congénitos y uso de didrogesterona: un análisis de desproporcionalidad a partir de la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (VigiBase) — 58

Henry A, Santulli P, Bourdon M, Maignien C, Chapron C, Treluyer JM, Guibourdenche J, Chouchana L

INDEX

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of seminal parameters and risk factors associated with infertility in men, Misiones, Argentina, 2019-2022 — 9

Ares R, Aguirre C, Nechesny Kiszko G, Alvarenga M, Benítez T, Blanco M, Fernández A, Jara D, Krentz M, Bonneau G.

REVIEW

When the essential is not invisible: Unexplained sterility, low-grade chronic inflammation and biomarkers in fertility — 20

Baum E.

Precision nutrition: Nutrigenetics and nutrigenomics applied to quality of life — 33

Ponce MC, Ricci J, Colica MV.

CASE REPORT

Normoprolactinemic Galactorrhea in a non pregnant adolescent — 44

Villegas N, Benítez L.

LITERATURE ANALYSIS

Impact of Probiotics and Prebiotics on Gut Microbiome and Hormonal Regulation — 49

Ricatti J

Andersen S

NEW BIBLIOGRAPHY

Birth defects reporting and the use of dydrogesterone: a disproportionality analysis from the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase) — 58

Henry A, Santulli P, Bourdon M, Maignien C, Chapron C, Treluyer JM, Guibourdenche J, Chouchana L

Certificaciones

SAEGRE

Excelencia Académica

2025

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

- Ser socio/a de SAEGRE, excluyente.
- Presentar una carta de solicitud para certificar o recertificar.
- Presentar dos avales de ejercicio ético de la profesión.
- Título de médico o bioquímico.
- Matrícula profesional vigente.
- Título de la especialidad madre, si lo posee.
- Dedicación asistencial y docente en la especialidad de Ginecología Endocrinológica y Reproductiva.

Ver instructivo, modelo de CV y tabla de puntajes en nuestra web.

Presentación del
1 de julio al 31 de octubre

Seguinos en nuestras redes

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

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva Vol. XXXII N° 2 Julio - diciembre de 2025: 9-18 - ISSN 2469-0252 (en línea)

Evaluación de parámetros seminales y factores de riesgo asociados a infertilidad en hombres, Misiones, Argentina, 2019-2022

Evaluation of seminal parameters and risk factors associated with infertility in men, Misiones, Argentina, 2019-2022

Ares Rocío[1], Aguirre Cristina[2], Nechesny Kiszko Gabriela[1], Alvarenga Marina[1], Benítez Tania[1], Blanco Melisa[2], Fernández Anyelén[1], Jara, Daniela[1], Krentz Mikaela[1], *Bonneau Graciela[1]

[1] Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Misiones, Residencia de Bioquímica Clínica. Argentina.
[2] Laboratorio de Alta Complejidad Misiones. Argentina.

*Correspondencia grabonneau@gmail.com

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

Resumen: INTRODUCCIÓN: El espermograma es un examen bioquímico esencial en la evaluación de la infertilidad. Incluye la evaluación de las características macroscópicas y microscópicas del semen. Múltiples factores producen su alteración (endócrinos, genéticos, urológicos, infecciosos, envejecimiento, exposición a sustancias, hábitos tóxicos). OBJETIVO: analizar los parámetros seminales y su relación con factores de riesgo de infertilidad en hombres que acudieron a un centro de Salud Pública de Misiones entre 2019 y 2022. MATERIALES y MÉTODOS: estudio descriptivo transversal de revisión de resultados de laboratorio e historias clínicas. Fueron incluidos 334 pacientes con una mediana de 34 años de edad. RESULTADOS: El 89% presentó alguna alteración en sus parámetros de los cuales 50% presentó licuefacción parcial, 42,8% hiperviscosidad, 29,3% astenozoospermia y 28% vitalidad espermática disminuida. Se halló prevalencia de oligospermia y azoospermia del 24% y 3%, respectivamente. El 27% presentó teratozoospermia (alteraciones de la pieza intermedia las más frecuentes) y 38% leucospermia. Los factores de riesgo (FR) de infertilidad más frecuentes fueron los hábitos tóxicos, varicocele e infecciones genitourinarias. Se observó una elevada frecuencia de alteraciones espermáticas en presencia de estos, donde varicocele se asoció estadísticamente a la astenozoospermia. DISCUSIÓN: La importancia de este estudio radica en la caracterización regional tanto de los parámetros mayormente alterados del espermograma como de FR asociados a infertilidad masculina en pos de trabajar en forma interdisciplinaria para que el paciente pueda realizar el tratamiento de fertilidad pertinente, el seguimiento de una patología o el análisis de su capacidad reproductiva.

Palabras clave: Infertilidad Masculina; Parámetros Seminales; Espermograma.

Abstract: *INTRODUCTION: The semen analysis (spermiogram) is an essential biochemical test, primarily used in the evaluation of infertility. It includes the assessment of both macroscopic and microscopic characteristics of semen. Multiple factors can cause alterations in these parameters (endocrine, genetic, urological, infectious, aging, exposure to substances, toxic habits). OBJECTIVE: To evaluate semen parameters and their association with infertility risk factors in men attending a public health center in Misiones province between 2019 and 2022. MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional descriptive study based on a review of laboratory results and medical records. A total of 334 patients were included, with a median age of 34 years. RESULTS: 89% presented some alteration in their semen parameters, of which 50% had partial liquefaction, 42.8% hyperviscosity, 29.3% asthenozoospermia, and 28% reduced sperm vitality. The prevalence of oligospermia and azoospermia was found to be 24% and 3%, respectively. 27% presented teratozoospermia (with midpiece abnormalities being the most frequent), and 38% had leukospermia. The most frequent infertility risk factors (RF) were toxic habits, varicocele, and genitourinary infections. A high frequency of sperm abnormalities was observed in the presence of these factors, with varicocele being statistically associated with asthenozoospermia. DISCUSSION: The importance of this study lies in the regional characterization of both the most frequently altered semen parameters and the risk factors associated with male infertility. This aims to encourage interdisciplinary work so that patients can undergo appropriate fertility treatments, follow-up of underlying conditions, or assessment of their reproductive capacity.*

Key words: *Male Infertility; Seminal Parameters; Spermiogram*

INTRODUCCIÓN

El espermograma es el examen bioquímico de diagnóstico más importante y sencillo para iniciar el estudio de la fertilidad masculina, como así también para el estudio de enfermedades genitales masculinas y de patologías como las provocadas por la exposición a productos químicos, factores ambientales, agentes infecciosos y medicamentos, entre otras[1]. Además, permite evaluar qué tipo de tratamiento médico o quirúrgico se debe llevar a cabo en caso de infertilidad, brinda una primera impresión diagnóstica y permite el seguimiento de los tratamientos ya efectuados[2-5].

Para que un espermograma pueda ser interpretado correctamente es necesario suministrar al paciente información clara y completa de los procedimientos para la toma de la muestra seminal. También es fundamental que la muestra sea analizada por un laboratorio que garantice el correcto procesamiento[6].

En la determinación de los parámetros seminales existe un grado de error analítico donde el espermograma pierde por completo su utilidad clínica si no se realiza bajo estrictas normas de control. En respuesta a la gran necesidad de estandarizar o sistematizar los procedimientos asociados al análisis seminal la Organización Mundial de la Salud (OMS)[7,8] ha publicado sucesivas ediciones del Manual de laboratorio de la OMS para el examen y procesamiento de semen humano, que sirven de guía para los laboratorios que realizan este tipo de análisis bioquímico.

El examen del semen consiste en su evaluación macroscópica y microscópica de las características físicas como el aspecto, volumen, pH, licuefacción, viscosidad y color, y de las características celulares que estudia al espermatozoide en relación a número, movilidad, morfología y vitalidad. También ofrece información valiosa sobre la presencia de otras células como leucocitos, bacterias, hongos, y células de la progenie espermática. El líquido seminal que es producido por las glándulas sexuales anexas puede ser evaluado además desde el punto de vista bioquímico e inmunológico[5].

Se han identificado múltiples factores que producen alteraciones observables a nivel del espermograma, como algunas patologías endócrinas, genéticas, urológicas, infecciosas, como así también el envejecimiento y la exposición a ciertas sustancias tóxicas, ya sea por hábitos como tabaquismo o consumo de drogas, o a factores ambientales como plaguicidas, radiaciones o metales pesados, entre otros[6, 9-12].

En un estudio realizado en la provincia argentina de Córdoba durante 10 años (1995-2004) sobre 9168 hombres de entre 20 y 77 años de edad con problemas de fertilidad se halló un descenso significativo en el volumen seminal, el recuento espermático, la motilidad, la vitalidad y el porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales en relación con la edad[13]. También en la misma provincia, durante 2013-2015, se evaluaron las características seminales y se halló que el 63% tenía espermogramas anormales. Las alteraciones más frecuentemente encontradas fueron: teratozoospermia (72%), leucospermia (46%), hipospermia (30%) y, a diferencia de lo reportado en la bibliografía, las alteraciones en la calidad seminal según grupo etario fueron similares[14].

Otro estudio realizado en 2010 investigó la frecuencia de alteraciones en el espermograma de una cohorte europea en estudio por infertilidad (n=4457). El 24,6% presentaba menos de 39x106 espermatozoides y 9,8% azoospermia. En cuanto a la motilidad, 1447 individuos (36%) presentaron menos de 32% de motilidad progresiva, inmóviles 0,6% (24). El 56% (2251) presentó teratozoospermia y el 5% (201) ningún espermatozoide morfológicamente normal[15].

El presente trabajo tuvo como objetivo analizar los parámetros seminales y su relación con factores de riesgo de infertilidad en hombres que acudieron a un centro de Salud Pública de la Provincia de Misiones entre 2019 y 2022.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal utilizando un muestreo no probabilístico por conveniencia. En cuanto a la población estudiada los criterios de inclusión fueron hombres mayores a 18 años que concurrieron por primera vez a realizarse un espermograma al Laboratorio de Alta Complejidad de Misiones (LACMI) entre enero de 2019 y mayo de 2022. Se excluyeron a aquellos que presentaron informes o historias clínicas incompletas e individuos que presentaron una vasectomía al momento del estudio.

El acceso a los informes de laboratorio de los individuos participantes del estudio se realizó a través del Sistema Informatizado de Laboratorio (LIS) NextLAB® mediante el cual se seleccionaron todos los espermogramas que cumplieron con los criterios de selección. La revisión de las historias clínicas de estos pacientes

se realizó a través del sistema informático RISMI (Red de Información de Salud de Misiones).

Parámetros bioquímicos

La toma de muestra de los espermogramas incluidos en el estudio se realizó en el LACMI siguiendo las recomendaciones de la OMS[7,8]. Cada paciente recibió las indicaciones para la toma de muestra en forma oral y escrita, a saber: concurrir al laboratorio con 3 a 5 días de abstinencia sexual, obtener la muestra por masturbación (sin geles, preservativos, ni coito interrupto), colocar toda la muestra dentro del frasco estéril y entregar antes de los 30 minutos de obtención, a temperatura corporal.

El procesamiento de los espermogramas se realizó en forma manual siguiendo las recomendaciones de la OMS[7,8].

Definición operacional de las variables y categorías

A través de la RISMI se tomaron datos sociodemográficos (edad, localidad de procedencia, motivo de consulta y ocupación) a partir de la historia clínica electrónica de los pacientes. De la red también se recolectaron los factores de riesgo (FR) para infertilidad, considerándose como tales a las afecciones testiculares (varicocele, orquitis, quistes, traumas, dolor referido, hipotrofia, agenesia, hidrocele), infecciones del tracto genitourinario, antecedentes de parotiditis y COVID-19, hábitos tóxicos (tabaquismo, alcoholismo, drogas ilícitas), exposición a contaminantes o tóxicos (plaguicidas, organofosforados, carbamatos, piretrinas y organoclorados), consumo o medicación (testosterona, esteroides anabólicos, ketoconazol, quimioterapia, antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y alfa bloqueantes).

Del LIS NextLAB® se recolectaron los parámetros seminales: características fisicoquímicas (volumen, color, aspecto, viscosidad, licuefacción) y características microscópicas (movilidad, vitalidad, concentración espermática, número de espermatozoides por eyaculado, porcentaje de espermatozoides normales, alteraciones morfológicas, concentración de leucocitos, presencia de células acompañantes). Los valores de referencia fueron considerados siguiendo las indicaciones de la quinta edición del *Manual para la examinación y procesamiento del semen humano* de la OMS[7].

Análisis estadístico

Se evaluó la distribución de los datos cuantitativos con el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. De acuerdo a ello, para el análisis descriptivo de las variables paramétricas utilizaron las medias y los desvíos estándares (DS); para las variables no paramétricas utilizaron medianas y percentiles 25 y 75. Las variables cualitativas se describieron con porcentajes y sus correspondientes intervalos de confianza (IC). Para comparación entre grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS, con un nivel de significación $p<0,05$.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Central de la provincia de Misiones el cual determinó que por las características del estudio no era necesario la aplicación del consentimiento informado. Asimismo fue autorizado por las autoridades institucionales correspondientes y por los departamentos y comisiones de Docencia e Investigación.

RESULTADOS

Se revisaron 398 informes de espermogramas, de los cuales fueron excluidos 64, de estos 54 correspondían a repeticiones del mismo paciente (47 segundas muestras, 5 terceras, 1 cuarta y 1 quinta) y 10 eran controles post vasectomía. Por lo tanto fueron incluidos 334 pacientes cuya mediana de edad fue de 34 años (p25-p75=27-38).

El lugar de residencia más frecuente de los pacientes fue Posadas (capital de la provincia de Misiones) con 66,8% (IC95%=61,4-71,8; n=223), seguido por otras localidades del interior de la provincia 31,1% (IC95%=26,3-36,5; n=104), 4 individuos de la provincia de Corrientes (1,2 %; IC 95%= 0,4 - 3,3) y 3 de la vecina República de Paraguay (0,9 %; IC 95%= 0,2 - 2,8).

Entre las ocupaciones más frecuentes registradas entre los pacientes se encontraron las de albañil/empleados en la construcción con el 3,6% (IC95%= 2,0-6,4; n=12) y empleados de comercio con 2,4% (IC95%= 1,1-4,9; n=8). Otras de las ocupaciones halladas fueron panadero, empleado municipal, taxista/remisero, vendedor, técnico en refrigeración, personal de salud, personal de seguridad, pensionado, gastronomía/cocinero, estudiante, contador público, empleado en aserradero, actividad informal, repostero, empleado de cooperativa,

agricultor, técnico, chipero, emprendedor, chofer, docente, servicio penitenciario, fábrica de alambre rural, jornalero, gestión de cobros, Dj, fletes y lavandería. El 2,4 % de los pacientes (IC95%= 1,1-4,9; n=8) eran desocupados.

Respecto a los principales motivos de consulta registrados se hallaron: fertilidad (22,8%) (IC95% 18,5-27,7; n=76); esterilidad (18%)(IC95% 14,1-22,6; n=60), infertilidad 7,5% (IC95% 5,0-11,0; n=25), varicocele 5,4% (IC95% 3,3-8,5; n=18) y dolor testicular 2,1%(IC95% 0,9-4,5; n=7).

Parámetros bioquímicos

En primer lugar cabe mencionar que del total de pacientes analizados, el 89% (IC 95%: 85,0 - 92,0; n=297) presentó espermogramas alterados, es decir, con al menos una anormalidad en los parámetros bioquímicos analizados. Las alteraciones obtenidas de la evaluación macroscópica se observan en la Tabla 1.

Al analizar los parámetros de la evaluación microscópica, se observa que del total de pacientes analizados, solo 300 contaban con los datos de motilidad y vitalidad, ya que en los restantes el recuento de espermatozoides fue muy bajo y por lo tanto no se informaron estos parámetros. En lo que a motilidad se refiere, el 29,3% [IC 95%: 24,3-34,3; n=88] presentó astenozoospermia en tanto que el 28% [IC95%: 20,7-30,2; n=84] registraba vitalidad disminuida.

Con respecto a la concentración espermática, se obtuvo una mediana de 48 millones de espermatozoides por mililitro (p25=28 - p75=81), y una mediana de 150 millones por eyaculado para espermatozoides totales (p25=72 - p75=270). Cabe mencionar que 3% [IC 95%: 1,5 - 5,6%; n=10] presentó azoospermia y en 24% [IC 95%: 19,6 - 29,0%; n=80] se observó oligospermia. Al analizar la morfología espermática (n=293), se observó que el 27% [IC 95%= 22,1-32,5; n=79] presentó teratozoospermia. La región espermática de la pieza intermedia se presentaba alterada en 71% [IC 95%= 65,4-76,1; n=208] de los pacientes, seguida de alteraciones en la cabeza 52,9% [IC 95%= 47,0-58,7; n=155] y la cola 37,9% [IC 95%= 32,4- 43,7; n=111]. Cabe mencionar que cada paciente puede presentar más de una alteración en las regiones espermáticas observadas.

Las alteraciones morfológicas de cada región espermática se observan en los gráficos 1, 2 y 3. Además se presentaron alteraciones en la cabeza espermática: alfiler (n=1) y cónicas (n=1) que no fueron incluidos en el gráfico 2, ya que presentaban una frecuencia menor al 1%.

Con respecto a la presencia de células, se obtuvo que el 38 % de los pacientes incluidos presentó leucospermia [IC 95%= 32,9- 43,5; n=127]; 2% [IC 95%= 0,9 - 4,5; n=7] presentó células de la progenie espermática y en 0,6% [IC 95%= 0,1 – 2,4; n=2] se registró agregación espermática inespecífica.

Factores de riesgo asociados a infertilidad

Solamente 112 pacientes presentaron datos sobre FR de infertilidad en sus historias clínicas. Estos se agruparon en hábitos tóxicos (44,4%), afecciones testiculares (21,3%), infecciones del tracto genitourinario (5%) y obstrucciones anatómicas (4,6%) (Ver Tabla 2). Además, cabe mencionar que solamente 12 pacientes presentaron espermogramas normales.

Se registraron otras causas posibles de infertilidad como antecedentes de traumatismos (13), hipertensión arterial (7), obesidad (8) y diabetes (4). Se consignaron casos de consumo de medicamentos, entre ellos psicofármacos como alprazolam, carbamazepina y quetiapina, uso de corticoides, fármacos citostáticos y antihipertensivos. No se hallaron datos respecto de la

Tabla 1. Alteraciones en los parámetros macroscópicos y fisicoquímicos del espermograma (n=334)

Parámetros alterados	n (%)	*IC 95%
Volumen hipospermia	27 (8,1%)	5,5-11,7
Viscosidad aumentada	143 (42,8%)	37,5-48,3
Licuefacción parcial	177 (53,0%)	47,5-58,4
pH alterado	5 (1,5 %)	0,6-3, 7

* Intervalo de confianza.

Gráfico 1. Alteraciones morfológicas de la cabeza.

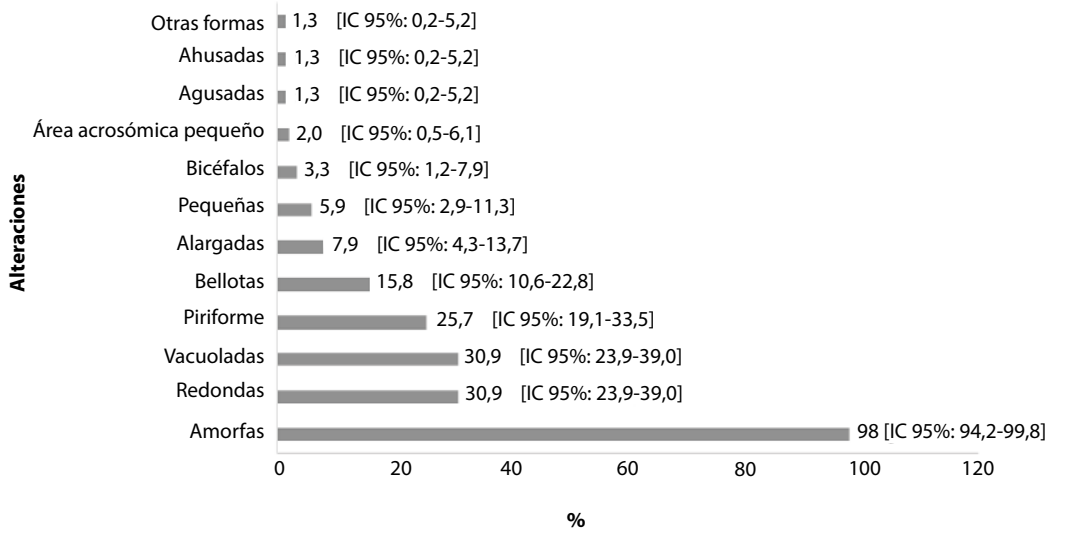


Gráfico 2. Alteraciones morfológicas de la pieza intermedia.

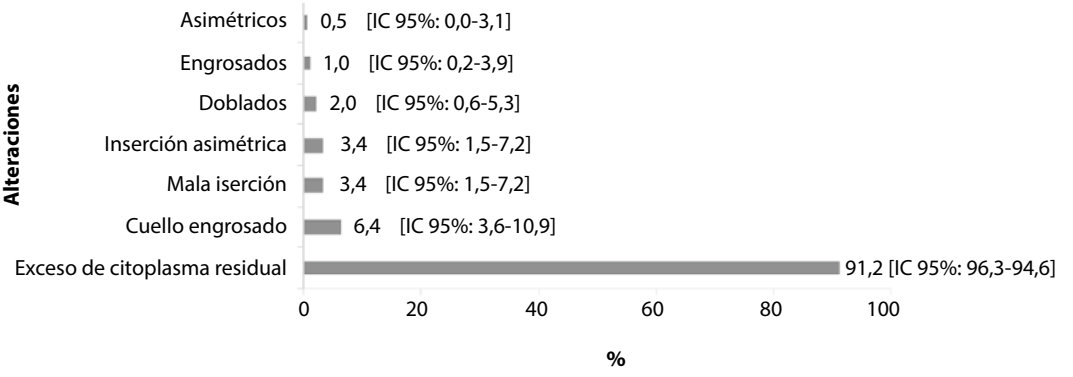
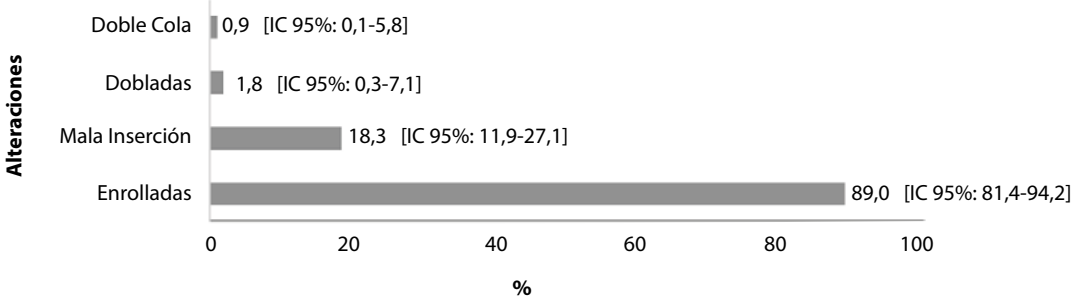


Gráfico 3. Alteraciones morfológicas de cola.



exposición a contaminantes, antecedentes de parotiditis, ni COVID-19.

Relación entre FR asociados a infertilidad y alteraciones de los parámetros espermáticos

Si bien las frecuencias de FR obtenidas en el presente trabajo no son suficientes para establecer asociaciones estadísticas concluyentes, en la Tabla 3 se presentan las frecuencias y porcentajes de cada alteración espermática en los grupos de FR que fueron más prevalentes. No hubo relación estadísticamente significativa entre dichos FR y las alteraciones espermáticas analizadas, excepto entre las variables varicocele y astenozoospermia.

DISCUSIÓN

En el presente estudio que incluyó a 334 pacientes de distintos puntos de la provincia de Misiones, el principal motivo de consulta fue fertilidad, seguido de esterilidad e infertilidad; y si bien no es habitual diferenciar ambos términos, esterilidad e infertilidad tienen distintas definiciones, ya que la primera se refiere a la incapacidad para concebir y la segunda se refiere a la imposibilidad para finalizar la gestación con el nacimiento de un niño sano[16].

La mayor parte de los individuos registraba trabajos informales, la principal ocupación fue albañil/construcción y comerciante. El dato de ocupación laboral

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a infertilidad (n=112).

Factores de riesgo asociados a infertilidad		**n**	**%**
Afecciones testiculares	Varicocele	26	23,2
	Criptorquidia	4	3,6
	Hidrocele	2	1,8
	Cáncer de testículo	1	0,9
Infecciones del tracto genitourinario	ITU	11	9,8
	Micosis inguinal y peneana	2	1,8
Obstrucciones anatómicas	Litiasis ureteral	5	4,5
Hábitos tóxicos	Tabaquismo	30	26,7
	Alcohol	23	20,5
	Drogas ilegales	7	6,2

Tabla 3. Relación entre factores de riesgo de infertilidad y alteraciones espermáticas.

FR* registrados en 112 HC† (33,0%) / Alteraciones espermáticas	**Hábitos tóxicos (n=47; 42,0%): -Tabaquismo (n=30; 26,7%) -Alcohol (n=23; 20,5%) -Drogas (n=7; 6,2%)**	**Varicocele (n=26; 23,2%)**	**Infecciones genitourinarias (n=13; 11,6%)**
Hipospermia	2 (4,2%)	3 (11,5%)	1 (7,7%)
Hiperviscosidad	19 (40,4%)	10 (38,5%)	3 (23,1%)
Licuefacción parcial	23 (48,9%)	15 (57,6%)	4 (30,8%)
Ph alterado	0	2 (7,7%)	2 (15,4%)
Astenozoospermia	13 (27,7%)	15 (57,7%) [Chi^2=8,3; p=0.004] ‡	1 (7,7%)
Vitalidad disminuida	4 (8,5%)	10 (38,5%)	3 (23,1%)
Oligospermia	9 (19,1%)	7 (26,9%)	0
Azoospermia	1 (2,1%)	0	1 (7,7%)
Teratozoospermia	9 (19,1%)	8 (30,8%)	0
Leucospermia	21 (44,7%)	9 (34,6%)	1 (7,7%)

*FR: factores de riesgo; †HC: historias clínicas; ‡ p=Chi cuadrado de Pearson.

resulta de importancia en la anamnesis del paciente, ya que exposiciones ambientales a ciertos agentes del entorno (radiaciones, anestésicos, disolventes orgánicos, monómeros plásticos, metales pesados – mercurio, plomo, cadmio) pueden afectar la fertilidad y verse reflejados en el análisis espermático[17]. Asimismo es un factor de riesgo laboral la exposición a temperaturas elevadas, ya que altera el desarrollo sincrónico de la espermatogénesis y es disparador de eventos apoptóticos en las células del epitelio germinal. Además desestabiliza y altera el ADN espermático afectando la capacidad reproductiva masculina[10].

Si bien un alto porcentaje de paciente (89%) presentaba al menos una alteración en los parámetros espermáticos, esto no necesariamente se traduce en la imposibilidad de concebir y llevar a término un embarazo sino que se refiere a una disminución en la probabilidad de ello, que podría incluso ser compensada por la capacidad de concebir de su pareja.

Las principales alteraciones fueron las macroscópicas entre las que predominó licuefacción parcial (53%), ligeramente menor a lo hallado en otro estudio en el que evaluaron los resultados de 292 espermogramas y se halló una licuefacción parcial o anormal en el 68,49% del total de pacientes[18].

En orden de frecuencia continuó la hiperviscosidad en un 42,8%, mientras que el 8,1% presentó hipospermia; obteniéndose mayor porcentaje de viscosidad aumentada al comparar con un estudio realizado en 100 pacientes donde se obtuvo que el 31% de los mismos presentaba viscosidad aumentada, este mismo estudio reporta un 18% de volumen anormal, incluyendo en estos volúmenes menores a 2 mL (hipospermia) y mayores a 5 mL (hiperespermia), sin discriminar los porcentajes correspondientes a cada uno. Cabe recordar que el hecho de que un hombre tenga hipospermia no significa necesariamente que exista un problema de fertilidad, ya que puede perfectamente presentar un semen con espermatozoides con morfología y movilidad adecuadas así como una cantidad suficiente[19,20]. La mayoría de los espermogramas (98,5%) presentó un pH normal, encontrándose un porcentaje mayor de normalidad comparándolo con un trabajo donde evaluaron 226 espermogramas y en que se halló pH con valores normales en el 70,3% de los casos[21].

En cuanto a la concentración espermática, se observó que 10 pacientes (3%) presentaron azoospermia y que 80 pacientes (24%) presentaron oligospermia. Al comparar estos resultados con los obtenidos en 2010 por Tournaye, Krausz y Oates, quienes estudiaron la frecuencia de alteraciones en el espermograma de una cohorte de hombres europeos en estudio por infertilidad (n=4457) y obtuvieron un 24,6% de oligospermia y 9,8% azoospermia, podemos observar la similitud en los porcentajes de oligospermia, mientras que los valores de azoospermia obtenidos en el presente trabajo son menores; si bien hay que tener en cuenta el n considerablemente mayor en el estudio europeo y el hecho de que sólo incluyeron pacientes que consultaron por infertilidad[15].

En el estudio de motilidad y vitalidad de los espermatozoides solo se evaluaron 300 pacientes, los restantes no contaban con datos informados debido al bajo recuento espermático, ya que cuanto menor es el número de espermatozoides contados mayor es el error asociado en la clasificación de los mismos. Se observó astenozoospermia en 88 de los pacientes (29,3%), mientras que 84 de ellos presentaron espermatozoides con vitalidad disminuida (28%).

El porcentaje más alto de infertilidad que se registra hasta la fecha se observa en hombres que presentan el 70% o más de sus espermatozoides con alteraciones morfológicas[5]. Según muestra la literatura, la teratozoospermia comienza a observarse en la adolescencia, es decir que el varón nunca tiene un alto porcentaje de formas normales sino que desde el inicio de su espermatogénesis lo frecuente es tener valores cercanos al 30%[5]. En el presente estudio, se contaba con datos morfológicos de 293 pacientes de los cuales el 27% (n=79) presentó teratozoospermia. Al respecto en otras investigaciones se informaron resultados similares, como la de Morey León[22] con un 27,9% (n=204) y la de Caravajal Rivero[9] con un 52,66% (n=150) de alteraciones espermáticas.

En cuanto a las alteraciones morfológicas analizadas en este trabajo se obtuvo que la región más afectada se corresponde a la pieza intermedia con un 71%, siendo el exceso de citoplasma residual la alteración más

frecuente, continuaron las alteraciones de la cabeza 52,9%, predominando cabezas amorfas; y por último alteraciones en la cola, en un 37,9%, representadas principalmente por colas enrolladas. A diferencia de lo informado en un estudio realizado por Pendas y cols. en 2013 sobre consultas de infertilidad realizadas en el Instituto Nacional de Endocrinología de La Habana (Cuba), con una cohorte de 140 pacientes entre 2009 y 2010, en las muestras de semen analizadas mediante microscopía electrónica de barrido se encontró que la cola era la región más afectada[23]. Otros estudios informaron que las alteraciones que predominaron fueron a nivel de cola, con colas pequeñas y enrolladas; pieza media con predominio de pieza media doblada y, por último, en cabeza: con cabezas grandes, amorfas y elongadas con algunos cambios en la estructura acrosomal, además de espermatozoides con cabeza de punta (n=140)[23].

En un estudio realizado en 2016 por Rodríguez Pendás y cols. en el cual se relacionó la presencia de leucocitos seminales con la infertilidad masculina, se demostró que la presencia de leucospermia en la población es prevalente y que esta se asocia a un deterioro significativo de la fertilidad masculina[24]. En la presente investigación se obtuvo que el 38% de los pacientes presentó leucospermia y solo 7 pacientes presentaron células germinales en el espermograma. Por otro parte, en otros estudios con menor número de pacientes analizados se obtuvieron resultados similares, como Canepa y cols que analizaron 62 muestras de semen de pacientes miembros de parejas con subfertilidad y hallaron 46% de pacientes con leucospermia que asistieron a Sección de Líquido Seminal del Servicio de Bioquímica[14]. La literatura hace referencia a que la presencia de leucocitos en el semen está íntimamente relacionada con la producción de sustancias oxígeno reactivas y se asocia negativamente con múltiples parámetros de la función espermática, entre ellos daño acrosómico, deformaciones espermáticas y empobrecimiento de la movilidad[14].

En cuanto al estudio de FR de infertilidad, hubo escasa información al respecto en las historias clínicas analizadas, representando solo el 33% del total de los pacientes estudiados. Se observó que predominaron los hábitos tóxicos, varicocele e infecciones genitourinarias. Particularmente, la infertilidad masculina se ha asociado al envejecimiento y a estilos de vida no saludables, como el consumo de cigarrillos y/o marihuana, la ingesta de alcohol, el sedentarismo, la dieta, la obesidad, el estrés psicológico, además de factores medioambientales como la polución y la exposición al calor[25]. Puntualmente en el presente estudio se halló que el 26,7% de los pacientes eran fumadores, al respecto se estima que hasta un 35 % de hombres en edad reproductiva son fumadores[26] y que los hombres que fuman antes o durante los intentos de concebir tienen una fertilidad disminuida en comparación con los no fumadores[27].

El 20,5% de los pacientes de esta investigación registró consumo de alcohol. Al respecto cabe recordar que la ingesta crónica de alcohol conduce a la aparición de impotencia, atrofia testicular, disminución de la líbido y de la concentración espermática[28].

En lo que refiere al uso de drogas ilegales, en el presente estudio se reportó un 6,2%, destacando la marihuana y la cocaína. La marihuana contiene cannabinoides que reducen la producción de testosterona desde las células de Leydig, modula la apoptosis de las células de Sertoli y disminuye tanto la espermatogénesis como la movilidad espermática, la capacitación espermática y la reacción acrosómica[29]. Además, el consumo crónico de marihuana se relaciona también con una disminución de la morfología espermática en la que se reduce el tamaño del núcleo, se incrementa la condensación de la cromatina y aumenta la ausencia de acrosoma[30]. Otra de las drogas más habitualmente consumida es la cocaína, un estimulante del sistema nervioso central y del periférico. Su utilización se relaciona con el aumento de prolactina en suero y tiene efectos adversos en la espermatogénesis[31].

Dentro del grupo de afecciones testiculares, el varicocele fue el más frecuente entre los pacientes de este estudio (23,2%). Las infecciones del tracto genitourinario se observaron en el 11,6% de los pacientes. En general, las infecciones de los testículos, epidídimos, próstata y vías urinarias están asociadas con pioespermia y representan alrededor del 5% de las causas de infertilidad masculina en la mayoría de los centros de reproducción mundiales[32,33].

El establecimiento de relación estadística entre las alteraciones espermáticas y los FR analizados, fue una limitante del presente estudio por el escaso número de historias clínicas con estos datos. Sin embargo, se observó que dentro de los pacientes con varicocele, la alteración más frecuente fue la astenozoospermia (57,7%)

con relación estadísticamente significativa (p=0,004), seguida por licuefacción parcial, hiperviscosidad y vitalidad disminuida. Por su parte, en el grupo con registro de hábitos tóxicos lo más frecuente fue la licuefacción parcial seguida de leucospermia e hiperviscosidad, finalmente en pacientes con infecciones genitourinarias se registraron porcentajes elevados de licuefacción parcial, hiperviscosidad y vitalidad disminuida.

Para futuros estudios sería interesante aumentar la cantidad de pacientes analizados, así como también la posibilidad de incorporar encuestas a fines de obtener mayores datos respecto a posibles factores de riesgo de infertilidad, ambas consideraciones impactarían positivamente en la robustez de los resultados del estudio. Del mismo modo, sería de gran impacto en el análisis pos-analítico del espermograma promover que el personal de salud involucrado registre de manera exhaustiva la información pertinente al estudio del semen.

La importancia de este estudio radica en la caracterización regional tanto de los parámetros mayormente alterados del espermograma como de FR asociados a infertilidad masculina en pos de trabajar en forma interdisciplinaria para que los pacientes puedan realizar el tratamiento de fertilidad pertinente, el seguimiento de una patología o el análisis de su capacidad reproductiva.

AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio de Alta Complejidad de Misiones, especialmente al sector de Endocrinología, y a las técnicas en Laboratorio Laura Kotik y Noelia Paiva.

Referencias Bibliográficas

1 Agudelo H, Senovia M, Maya C. Evaluación de los parámetros seminales en 30 hombres con fertilidad probada y breve revisión de la literatura. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2013; 39 (4), 368-82. [Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2013000400006]

2 López M, Urbano A, Cárdenas M. Manual de laboratorio para el análisis del semen. *Omniascience*, 2012. https://doi.org/10.3926/oss.5

3 Ariagno J, Mormandi E. Guía práctica para la evaluación del semen. *Revista Bioquímica y Patología Clínica*, 2016; 80 (3):29-36. https://doi.org/10.62073/bypc.v80i3.120

4 Gutarra Vara J, Quispe Castillejo L. Factores de riesgo de la infertilidad masculina en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en 1996-2000 [Tesis grado, Univ Nac Mayor San Marcos]. *Repositorio de la Univ San Marcos*, 2005. [Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.12672/1814]

5 Vásquez R, Vásquez Echeverri D. Espermograma y su utilidad clínica. *Salud Uninorte*, 2007; 23(2): 220-30. [Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v23n2/v23n2a09.pdf]

6 Sarabia L, Munuce M J. Nuevos valores para el espermograma OMS 2010. *Revista Médica de Chile*, 2011; 139(4): 548-49. https://doi.org/10.4067/s0034-98872011000400020

7 Organización Mundial de la Salud. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen 2010; (5°ed.) [Disponible en: https://iris.who.int/handle/10665/44261]

8 Organización Mundial de la Salud. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen 2021; (6° ed.) [Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787]

9 Carvajal-Rivero MA, Miranda-Bello C, Hernández- Rodríguez M, Díaz-González N, Gómez-Ferrer D. Relación entre los factores de riesgo de infertilidad masculina y las alteraciones del espermograma. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 2021; 46(5): 1–7. [Disponible en: https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2821]

10 Paparella C, Pavesi A, Provenzal O, Ombrella A, Bouvet B. Infertilidad masculina. Exposición laboral a factores ambientales y su efecto sobre la calidad seminal. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, 2017; 2 (2): 10-21. [Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972017000200010]

11 Maleki BH, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: A prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction*, 2021; 161(3): 319-31. https://doi.org/10.1530/rep-20-0382

12 Figueredo Cabrera I. COVID-19 y fertilidad masculina. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 2021; 40 (1). [Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000200017]

13 Molina RI, Martini AC, Tissera A, Olmedo J, Senestrari D, Fiol de Cuneo M, Ruiz R. D. Envejecimiento y calidad seminal: un análisis de 9168 casos en Córdoba, Argentina. *Archivos Españoles de Urología*, 2010; 63 (3): 214-22. https://doi.org/10.4321/s0004-06142010000300007

14 Cánepa MA, Falco MB, Nievas M T, Palma G. Evaluación de parámetros seminales en pacientes del servicio de laboratorio área fertilidad del Hospital Materno provincial "Dr. Raúl Felipe Lucini" 2013-2015. Colegio Profesional de Ciencias Bioquímicas de la Provincia de Córdoba, 2016. [Disponible en: https://www.cobico.com.ar/wp-content/archivos/2016/03/4-EVALUACION-DE-PARAMETROS-SEMINALES-MAT-PROV.pdf]

15 Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017; 5 (7): 544-53. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(16)30040-7

16 Vidal C. Esterilidad e infertilidad humanas. Abordaje y tratamiento. *Rev de Farmacia Profesional*, 2001;15(8): 96-101. [Disponible en: https://www.academia.edu/25102315/Esterilidad_e_infertilidad_humanas_Abordaje_y_tratamiento]

17 Jarow J, Sigman M, Kolettis P. The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement. *American Urological Association Education and Research*, 2010. [Disponible en: https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(06)03279-1/fulltext]

18 Aguirre Canchumuni M. Infertilidad masculina y espermograma anormal en pacientes atendidos en un centro de salud privado de Huancayo, 2021- 2023. [Tesis 2025 Facultad de Ciencias de la Salud Programa Académico de Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica - Lima, Perú] [Disponible en: https://repositorio.uwiener.edu.pe/server/api/core/bitstreams/5fd0724a-f779-4db1-8d21-fee3723c7454/content]

19 Juárez Lazo M, Pérez Blandon E, Mayorga Perez O. Análisis del líquido seminal en pacientes con edades comprendidas entre 19 y 35 años que asisten a consulta a la Clínica Santa Lucía Estelí en el período comprendido entre Diciembre 2007 – Marzo 2008. 2008:32-38 [Disponible en: http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/1367]

20 Palma C, Vantman D. Infertilidad masculina: causas y diagnóstico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2021; 32(2): 180-8. https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2021.01.004

21 Fontanilla D, Ramírez J, Dávila A, Rodríguez J, Arenas C, Lucena E. La edad sobre el factor masculino y su efecto en la fertilidad de pareja. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2009; 60 (2):159-164. https://doi.org/10.18597/rcog.341

22 Morey-León G. Caracterización de la calidad del semen en hombres atendidos en un centro de reproducción asistida en Guayaquil, Ecuador. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 2020; 37 (2): 292-6. https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.4973

23 Rodríguez Pendás BV, Toledo Sánchez CA, Gómez Alzugaray M, Santana Pérez F, Domínguez Alonso E. Alteraciones morfológicas de espermatozoides humanos por microscopía electrónica de barrido. *Revista Cubana de Endocrinología,* 2013; 24(2): 153-160. [Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532013000200005]

24 Rodríguez Pendás BV, Santana Pérez F, Domínguez Alonso E, Nurquez Guerra B, Reyes Rodríguez H. Leucocitos seminales y calidad espermática de hombres en estudio de infertilidad. *Revista Cubana de Endocrinología,* 2016; 27(1). [Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532016000100003]

25 Barazani Y, Katz BF, Nagler HM, Stember DS. Lifestyle, environment, and male reproductive health. *Urol Clin North Am*, 2014; 41:55-66. https://doi.org/10.1016/j.ucl.2013.08.017

26 American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Smoking and infertility. *Fertil Steril,* 2008; 90 (5): 254-9. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.035

27 Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod,* 1998; 13:1532-39. https://doi.org/10.1093/humrep/13.6.1532

28 Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril*, 2005; 84:919-24. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.04.025

29 Battista N, Pasquariello N, Di Tommaso M, Maccarrone M. Interplay between endocannabinoids, steroids and cytokines in the control of human reproduction. *J Neuroendocrinol*, 2008; 20 (1):82-9. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01684.x

30 Sadeu JC, Hughes CL, Agarwal S, Foster WG. Alcohol, drugs, caffeine, tobacco, and environmental contaminant exposure: reproductive health consequences and clinical implications. *Crit Rev Toxicol*, 2010; 40 (7):633-52. https://doi.org/10.3109/10408444.2010.493552

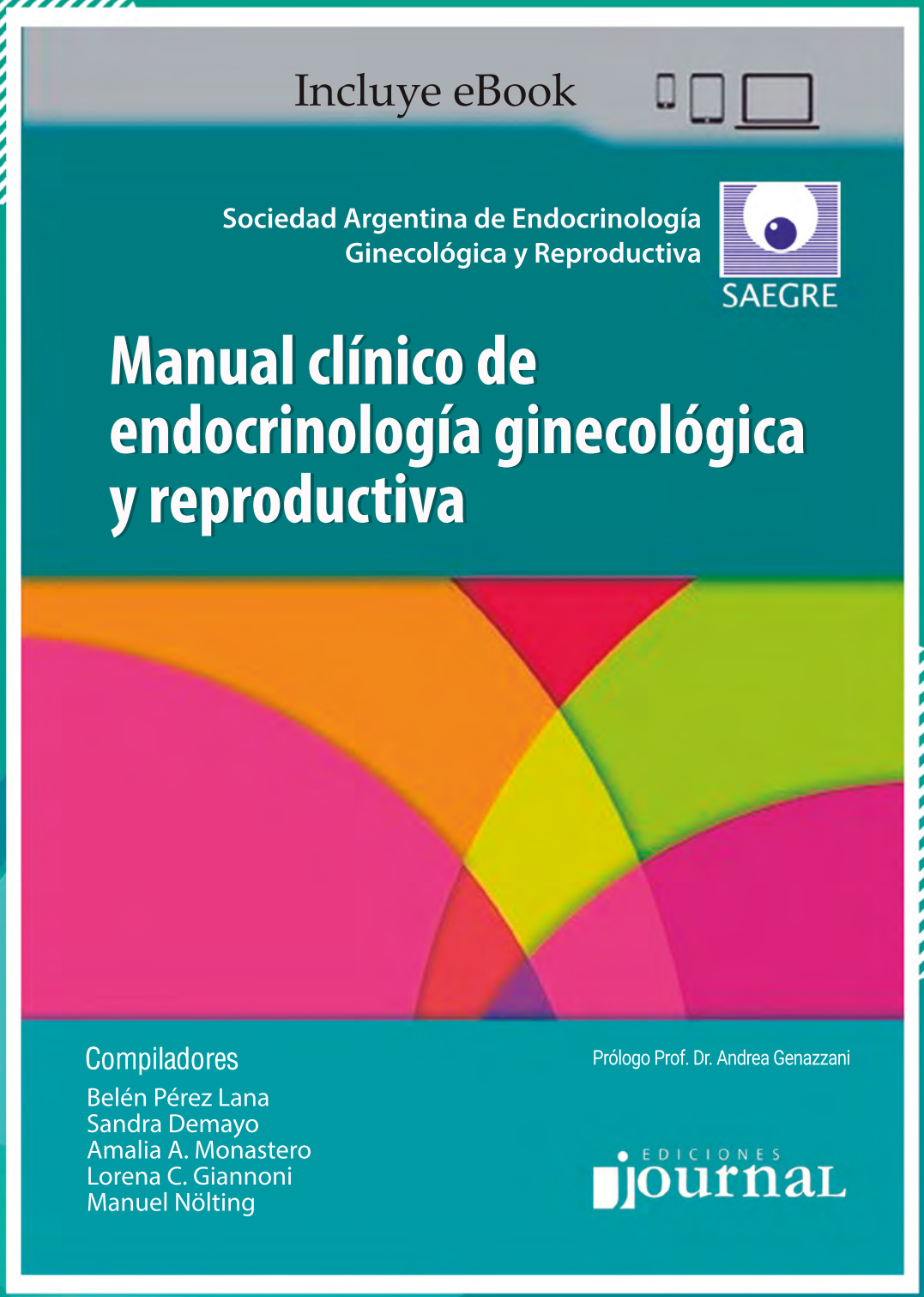
31 George VK, Li H, Teloken C, Grignon DJ, Lawrence WD, Dhabuwala CB. Effects of long-term cocaine exposure on spermatogenesis and fertility in peripubertal male rats. *J Urol,* 1996; 155:327-331. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)66654-0

32 Teppa-Garrán AD, Palacios-Torres A. Evaluación actual de la infertilidad masculina. *Investigación Clínica*, 2004; 45(4): 355-370. [Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332004000400008]

33 Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*, 2000; 160:609-10. https://doi.org/10.1001/archinte.160.5.610

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

Comprá el libro
y recibí el eBook de regalo



Publicaciones Médicas
Oscar H. Zizzi
54 9 11 5660 0326
ozizzi@ar.inter.net

Cuando lo esencial no es invisible: Esterilidad sin causa aparente, inflamación crónica de bajo grado y biomarcadores en fertilidad

When the essential is not invisible: Unexplained sterility, low-grade chronic inflammation and biomarkers in fertility

*Eugenia Baum[1]

[1] Instituto Médico Staff Halitus, Argentina. Hospital Interzonal de Agudos "General San Martín", La Plata, Argentina.

Correspondencia: eugeniabaum@gmail.com

Conflictos de intereses: la autora declara que no posee conflicto de intereses.

Resumen

La esterilidad sin causa aparente (ESCA) representa un desafío en la práctica diaria en el consultorio de fertilidad, que afecta a un porcentaje considerable de parejas que buscan concebir. Investigaciones recientes han señalado a la inflamación crónica de bajo grado como un factor contribuyente a la infertilidad, y sugieren que la evaluación de biomarcadores inflamatorios podría ser esencial para el diagnóstico y tratamiento. Este artículo revisa la evidencia actual sobre la inflamación de bajo grado, el microbioma intestinal, la disbiosis intestinal, los biomarcadores inflamatorios, fundamentos de alimentación antinflamatoria y nutrigenómica, además de ofrecer recomendaciones sobre hábitos de vida, probióticos y suplementos nutricionales personalizados.

Palabras Clave: Esterilidad; Inflamación; Biomarcadores; Microbioma; Nutrigenómica; Suplementos.

Abstract

Unexplained infertility (UI) represents a challenge in daily fertility practice, affecting a significant proportion of couples seeking to conceive. Recent research has identified chronic low-grade inflammation as a contributing factor to infertility and suggests that assessing inflammatory biomarkers may be essential for diagnosis and treatment. This article reviews current evidence on low-grade inflammation, the gut microbiome, intestinal dysbiosis, inflammatory biomarkers, the foundations of an anti-inflammatory diet and nutrigenomics, moreover provides recommendations on lifestyle, probiotics and personalized nutritional supplementation.

Key words: *Infertility; Inflammation; Biomarkers; Microbiome; Nutrigenomics; Supplements.*

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las consultas que reciben los especialistas en fertilidad responde al grupo de parejas heterosexuales, que llevan determinado tiempo de búsqueda de embarazo sin lograrlo. En estas parejas, las mujeres han sido estudiadas en mayor o menor medida por sus ginecólogos al momento de la consulta. Muchas mujeres han postergado su maternidad más allá de los 35 años, esta es una tendencia creciente en nuestra sociedad actual, influenciada por diversos factores socioculturales y demográficos. Aunque la preservación de la fertilidad ha ganado visibilidad y se ha convertido en una opción cada vez más accesible, todavía encontramos a muchas mujeres que desconocen esta posibilidad, lo que puede limitar sus opciones reproductivas en el futuro. De una u otra forma, en el consultorio sería esperable encontrar mujeres de menos de 35 años que luego de un año de búsqueda no han logrado embarazo, como mujeres mayores de esa edad, que luego de seis meses de búsqueda no lo logran. Muchas de ellas desconocen la naturaleza de sus ciclos menstruales, llevan años utilizando métodos anticonceptivos orales, algunas desde el inicio de la adolescencia, cuando se los indicaron como tratamiento de presuntivo síndrome de ovario poliquístico o endometriosis, desconociendo el diagnóstico presuntivo por lo cual lo indicaron y el objetivo terapéutico secundario a evitar un embarazo no deseado.

Las causas subyacentes de infertilidad son tan variables e interrelacionadas que merecen un abordaje integral y funcional. Las personas que consultan a especialistas en fertilidad presentan la vulnerabilidad de requerir ayuda en este área de sus vidas.

Por ello, el estudio de la pareja debe ser metódico y esclarecedor, comenzando con una anámnesis que revele tanto las características individuales como las dinámicas conjuntas cuando se encuentren en una relación.

De esta manera podemos determinar diferentes factores de infertilidad: factor femenino en el 30% de los casos, factor masculino en otro 30%, factor mixto en un 20% de los casos y esterilidad sin causa aparente (ESCA), aproximadamente en el otro 20% de pacientes.

El diagnóstico de esterilidad sin causa aparente (ESCA) plantea importantes desafíos clínicos y comunicacionales. En la presentación habitual, las parejas refieren haber realizado una evaluación previa sin haber alcanzado hallazgos significativos (“todo está bien y no nos embarazamos”), donde se subestima la complejidad de la situación. Es crucial que los y las especialistas adopten un abordaje que combine empatía, claridad y evidencia científica para proporcionar no sólo un diagnóstico sino también una guía integral sobre su salud reproductiva y las opciones disponibles. Este enfoque brinda capacidad a las parejas respecto a la toma de decisiones informadas sobre su futuro reproductivo.

Tanto la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE, según su sigla en inglés) como la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM, según su sigla en inglés), han creado guías para abordaje de este grupo de pacientes basadas en la evidencia disponible[1-2]. Sin embargo, muchos estudios disponibles en la literatura carecen de grupo control no tratado. Asimismo la definición de ESCA varía entre las investigaciones realizadas. Algunos estudios presentan un tamaño muestral limitado, o reportan tasa de embarazo pero no de recién nacidos vivos. La variabilidad entre la presencia de factores adversos a los diferentes tratamientos de fertilidad ofrecidos, la duración de la infertilidad, la limitada cantidad de ensayos clínicos aleatorizados y la selección de pacientes, constituyen sesgos importantes al momento de evaluar la evidencia disponible.

Ambas guías intentan presentar un algoritmo en relación al abordaje de tratamientos; no tienen como objetivo abordar una causa, ya que por definición se trata de un grupo de pacientes en los que justamente se desconoce la causa de la infertilidad. La guía europea presenta además recomendaciones respecto a los estudios complementarios que se debieran o no solicitar en este grupo de pacientes.

La ESCA se diagnostica cuando ambos miembros de la pareja fueron estudiados de acuerdo a protocolos de evaluación clínica y no presentaron alteraciones en su aparato reproductor; por lo tanto, al no presentar una causa tratable, el tratamiento será empírico.

La inflamación sistémica de bajo grado constituye una forma crónica de inflamación. Se ha identificado como un mecanismo patológico que puede influir en diversas condiciones de salud incluida la infertilidad. Es la respuesta a agresiones endógenas o exógenas percibida como un daño, por desconocimiento ante la fisiología de lo que se está produciendo en el proceso inflamatorio. El objetivo de las respuestas inflamatorias

es reparar, tal como ocurre en el embarazo, donde la tendencia del sistema inflamatorio es tolerar el feto: en la fertilización e implantación se requiere un patrón Th1 con predominio inflamatorio, luego predominaría la respuesta Th2 reguladora y cercano al tercer trimestre la respuesta Th1 permitiendo el mecanismo del parto. Por lo tanto, es lógico dilucidar que cambios en estos patrones condicionarían alteraciones en la fertilidad; como así también que alteraciones proinflamatorias, como la presencia de autoanticuerpos y células NK uterinas, se vinculen a infertilidad y abortos a repetición[3-6].

El objetivo de la presente revisión fue analizar las evidencias actuales sobre la inflamación de bajo grado, el microbioma intestinal, la disbiosis intestinal, los biomarcadores inflamatorios, bases de alimentación antinflamatoria y nutrigenómica, además de ofrecer recomendaciones sobre hábitos de vida, probióticos y suplementos nutricionales personalizados.

RESULTADOS

Inflamación de bajo grado y fertilidad

La inflamación de bajo grado se ha asociado con la alteración de la función reproductiva en ambos sexos.

Investigaciones recientes presentan discrepancia en relación a la evidencia de marcadores inflamatorios, como la proteína C-reactiva (PCR) y diversas citoquinas proinflamatorias, elevados en pacientes con infertilidad[7-9].

En la bibliografía numerosos estudios clínicos evidencian marcadores inflamatorios, como las citoquinas proinflamatorias, relacionados con el fracaso de los tratamientos de fertilidad y niveles elevados de PCR correlacionados con una menor tasa de éxito en tratamientos de fertilidad, sugiriendo que la inflamación puede interferir con el proceso adecuado de fertilización e implantación embrionaria, mediante el efecto producido en la calidad ovocitaria y espermática. El estado inflamatorio puede afectar negativamente la calidad de las gametas, que a su vez impactaría en la viabilidad de los embriones. Además, la inflamación puede influir en el microambiente del endometrio, afectando así su receptividad y consiguientes tasas de implantación[9,10].

En la actualidad hay un esfuerzo por demostrar como los perfiles metabólicos de los fluidos foliculares tendrían impacto en resultados de tratamientos de fertilidad. El fluido folicular (FF) contiene diversos componentes como glicoproteínas, ácidos grasos y hormonas esteroides que son esenciales para el desarrollo del ovocito. Analizar los metabolitos en el FF puede ayudar a evaluar la calidad del ovocito, ya que su composición se ve influenciada por procesos metabólicos locales y plasmáticos. Al realizar un análisis metabolómico, podría detectarse el impacto de los diferentes metabolitos, como intenta demostrar un estudio realizado por Simone Luti *et al*, quien buscó determinar un perfil metabólico y lipídico del FF en mujeres que se someten a fertilización *in vitro*, y correlacionar los hallazgos con información previa sobre adiponectina y estrés oxidativo. Este estudio evidenció un aumento en el estrés oxidativo asociado tanto a niveles elevados de andrógenos como a la acumulación de lípidos en el entorno folicular, lo que podría contribuir en detrimento de la fertilidad[11].

Por otro lado, Sun *et al* realizaron un estudio que buscó identificar posibles biomarcadores metabólicos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP). El objetivo de este estudio fue investigar los perfiles metabólicos de fluidos foliculares en mujeres con SOP utilizando una adquisición secuencial avanzada de ventanas de toda la espectrometría de masas de espectros de iones de fragmentos teóricos. Se observaron aumentos significativos en los niveles de ácidos grasos libres, 3-hidroxinononoil carnitina y ácido eicosapentaenoico ($p<0,05$) en mujeres con SOP en contraste con disminución en los niveles de ciertos lípidos bioactivos, como lisofosfatidilcolina y fitosfingosina. También se encontraron niveles elevados de la hormona esteroide desoxicorticosterona y de los aminoácidos fenilalanina y leucina ($p<0,05$) [12].

Asimismo, la metabolómica del FF muestra diferencias en pacientes con baja reserva ovárica (BRO) y endometriosis (EDT) como intentaron demostrar otros estudios[13-15].

Por todo lo anteriormente expuesto, la composición de metabolitos en el FF es categórica para la competencia de desarrollo del ovocito; sería lógico entonces inferir que comprender los principales factores que influyen en esta composición y cómo puede ser modulada para contribuir favorablemente en la calidad ovocitaria, mejoraría las posibilidades de embarazo en parejas infértiles.

En la ESCA se desconoce la composición de los FF en ausencia de comorbilidades como SOP, BRO y EDT, por lo que acciones que pudieran tener un impacto positivo en dichos fluidos se presume que podrían impactar favorablemente en este grupo de pacientes[16].

En un estudio de Lazzarino G *et al* se analiza el FF en ciego de 35 pacientes de control (CTRL = pacientes en los que la incapacidad para obtener el embarazo se debió exclusivamente a un factor masculino) y 145 casos de mujeres infértiles (afectadas por: endometriosis, *n* = 19; síndrome de ovario poliquístico, *n* = 14; reserva ovárica reducida relacionada con la edad, *n* = 58; reserva ovárica reducida, *n* = 29; infertilidad inexplicable, n = 14; infertilidad genética, n = 11) para determinar concentraciones de 55 compuestos relacionados con el estrés oxidativo/nitrosativo, purinas, pirimidinas, metabolitos relacionados con la energía y aminoácidos. Los resultados evidenciaron que las pacientes con infertilidad presentaban valores significativamente diferentes respecto a los casos control[17].

El eje intestino-reproducción

En 2008 el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, inició un estudio de cinco años de duración titulado *Proyecto Microbioma Humano* para estudiar la vasta y en su mayoría invisible variedad de microorganismos que prosperan en el cuerpo humano y en sus ecosistemas. El microbioma humano es entonces la colección de microorganismos que habitan el cuerpo humano para mantener la salud, producir vitaminas, descomponer nutrientes y educar al sistema inmunológico. Existirán microorganismos que son beneficiosos en un sitio del cuerpo y patológicos en otro; la eubiosis será por lo tanto el equilibrio deseado en el ecosistema intestinal, mientras que la disbiosis hace referencia a la situación contrapuesta presente en muchas patologías. Lo que sucede es que el desequilibrio en la microbiota puede ser silente y de diagnóstico tardío, pensado incluso cuando ya está instaurada la enfermedad. Es importante estar alertas respecto no sólo a los síntomas gastrointestinales como: distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, alteraciones en hábito evacuatorio, sino también a aquellos signos y síntomas extraintestinales que harían pensar en un estado de disbiosis expresado como migrañas, rinitis, intolerancias alimentarias, alteraciones cutáneas, infecciones vaginales o urinarias a repetición, dismenorrea, alteraciones del ciclo menstrual, dificultades para bajar de peso, alteraciones del sueño, algias crónicas, alteraciones del estado de ánimo y hasta infertilidad[18]. Por consiguiente, no existe una única microbiota. La microbiota ampliamente estudiada es la colónica, pero en cada mucosa del cuerpo hay una microbiota particular. Por lo tanto, los cuadros de disbiosis impactarán inmunológicamente a nivel sistémico influenciando a las demás.

La disbiosis intestinal es un desequilibrio en la composición del microbioma intestinal; la misma ha sido asociada con la inflamación sistémica de bajo grado y varios trastornos metabólicos, autoinmunes y reproductivos. Este vínculo es mediado por el llamado "eje intestino-reproducción", a través del cual los cambios en la microbiota intestinal pueden influir en la salud reproductiva mediante la modulación del sistema inmunológico, la regulación hormonal y la inflamación sistémica.

El intestino es el órgano inmunológico más grande del cuerpo y alberga millones de microorganismos que desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica y la tolerancia. En un estado de disbiosis aumenta la permeabilidad intestinal, lo que a menudo se denomina "intestino permeable". Este aumento en la permeabilidad permite que los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos y otras toxinas entren en la circulación sistémica, lo que activa una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado.

Un microbioma saludable puede contribuir a mejorar los resultados reproductivos al reducir la inflamación sistémica. Factores no modificables como la edad impactan en la microbiota, pero existen otros modificables relacionados al estilo de vida: la alimentación, el sedentarismo, el descanso alterado, el estrés, la insuficiente exposición solar, la exposición a disruptores endócrinos y tóxicos, enfermedades crónicas metabólicas, autoimunes, hematológicas y alteraciones psicológicas, impactan en el equilibrio de nuestro microbioma, condicionando disbiosis. El embarazo como tal, requiere asimismo de una tolerancia inmunitaria que pueda aceptar el material genético exógeno y la implantación.

El estroboloma es el conjunto de bacterias que a nivel enterohepático regula el equilibrio de estrógenos en el cuerpo. Un adecuado equilibrio en la flora intestinal

permite un correcto funcionamiento del sistema hormonal en relación a la eliminación de estrógenos; por el contrario si existe una disbiosis, esos estrógenos no serán eliminados retornando a la circulación sanguínea[19, 20].

En relación a la microbiota endometrial hasta no hace mucho tiempo, se creía que el endometrio era estéril. Actualmente son múltiples los estudios que buscan establecer un diagnóstico de las alteraciones de la microbiota endometrial como causal de dificultades en la implantación y abortos recurrentes, postulando una relación directa entre la receptividad y selectividad endometrio- embrionaria. La evidencia científica más claramente expuesta hace referencia a la disminución de especies de *Lactobacillus* o exceso de cándidas; asimismo se destaca la importancia de las enfermedades de transmisión sexual. Toda esta luz en los trabajos de fertilidad condiciona un esfuerzo médico en determinar uso de prebióticos, probióticos y antibioticoterapia en pacientes con infertilidad, como así también aboga respecto a la alimentación y cuidados de la salud psiconeuroendocrina de los pacientes[21-23].

La flora vaginal y endometrial tiene un universo bacteriano que condiciona e impacta en los resultados de infertilidad. La presencia de diferentes especies de *Lactobacillus* condicionan el equilibrio adecuado para mejorar las tasas de éxito de embarazo natural como por tratamientos de fertilidad[24, 25]. Tal es así que el microbioma vaginal de mujeres diagnosticadas con infertilidad primaria presenta una marcada prevalencia de las especies *Lactobacillus crispatu*s y *Lactobacillus gasseri*. Adicionalmente, se detecta una elevada colonización de *Gardnerella vaginalis*[26].

Una de las recomendaciones médicas en el primer trimestre del embarazo es el control odontológico, ya que la salud periodontal podría alterar el binomio materno-fetal. Si logrado el embarazo es reconocida su importancia, es de esperar que la disbiosis bucal preconcepcional, que podría condicionar una enfermedad periodontal, genere alteraciones inmunológicas que también tengan su impacto durante la búsqueda de embarazo. Por lo tanto es importante considerar estrategias preventivas en el área [27].

Una vez logrado el embarazo, el adecuado desarrollo materno fetal estará condicionado en primera instancia por la placentación, por lo que se menciona también en la bibliografía un eje intestino- placenta, colonizado por bacterias intestinales que requiere de la homeostasis del microbioma. El parto prematuro, la rotura prematura de membranas y las enfermedades fetales con herencia transgeneracional podrían vincularse a estos desequilibrios también[28,29].

Biomarcadores inflamatorios

La inflamación crónica de bajo grado afecta en múltiples niveles del sistema reproductivo femenino. Los mediadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la intererleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), desempeñan un papel central en la respuesta inmunitaria. Estas citoquinas alteran el entorno hormonal, la calidad ovocitaria y la receptividad endometrial, interfiriendo con la implantación y el adecuado desarrollo embrionario temprano[30-33].

La ESCA y la falla repetida de implantación (FRI) constituyen un desafío diagnóstico y terapéutico en reproducción asistida. En ausencia de alteraciones anatómicas, hormonales o genéticas evidentes, la disfunción inmunológica emerge como una etiología relevante ya que ambas entidades manifiestan características subyacentes de la inflamación crónica de bajo grado, afectando la ventana de implantación y desarrollo embrionario temprano. Los biomarcadores inmunológicos más estudiados, relacionados con el sistema inmune innato y adaptativo y los resultados reproductivos adversos, son: células Natural Killer (NK), Perfil Th1/Th2, Eje Treg/Th17, perfil inmune endometrial y marcadores autoinmunes[33,34].

Proteína C Reactiva (PCR)

La PCR es un biomarcador inflamatorio no específico, pero ampliamente utilizado, que indica la presencia de inflamación sistémica. Varios estudios han correlacionado niveles elevados de PCR con resultados adversos en reproducción, incluyendo tasas más bajas de implantación y un aumento en el riesgo de pérdida temprana del embarazo. Debido a su amplia disponibilidad y bajo costo, la PCR puede ser útil para identificar inflamación en pacientes con ESCA[35].

Un estudio de Gavrizi *et al* buscó determinar si la inflamación crónica evaluada por los niveles basales de

PCR, se asocia con resultados de embarazo en mujeres con ESCA sometidas a inseminación intrauterina. Realizaron un ensayo controlado aleatorio multicéntrico que incluyó a 781 parejas. En sus resultados no se observaron asociaciones entre los niveles de PCR, tasas de embarazo y pérdida de embarazo. Hubo menos nacidos vivos en las mujeres con niveles más elevados de PCR, pero no presentaron intervalos de confianza significativos. Sugieren que la inflamación crónica puede aumentar el riesgo de pérdida del embarazo, pero no afectar la tasa de embarazo clínico en mujeres con infertilidad inexplicable, sometidas a estimulación ovárica con inseminación intrauterina[8].

IL-6 y TNF-α en la calidad ovocitaria

Niveles elevados de IL-6 y TNF-α en el líquido folicular, han sido asociados con una menor calidad ovocitaria y resultados subóptimos en fertilización *in vitro* (FIV). Algunas investigaciones sugieren que estas citoquinas inducen el estrés oxidativo desencadenado por la inflamación crónica, lo cual genera un desequilibrio entre especies reactivas de oxígeno y antioxidantes. Esto afecta el desarrollo del óvulo y la función mitocondrial. Es frecuente encontrar estos biomarcadores aumentados en pacientes con endometriosis[36,37].

El grupo de Şentürk *et al* presentó un estudio cuyo objetivo fue evaluar el papel del FF y el estado oxidante total del suero, el estado antioxidante total, el índice de estrés oxidativo en la etiopatogénesis de ESCA y el éxito de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ISCI, por sus siglas en inglés). Se reclutaron 20 pacientes con ESCA y 20 controles con factor masculino sometidos a un ciclo de ICSI. Las muestras de FF extraídas de aquellos folículos en los que se obtuvo un ovocito maduro y muestras de sangre recogidas justo antes de la recuperación de ovocitos se almacenaron hasta su análisis. Se evaluaron la calidad y la tasa de implantación embrionaria, el embarazo clínico y las tasas de nacidos vivos. El estado oxidante del FF y el índice de estrés oxidativo de los pacientes con ESCA fue mayor que en el grupo control pero los resultados presentaron sesgo al realizar ajuste por edad. La evaluación del FF y el estado oxidante requiere más estudios para poder predecir la calidad embrionaria en mujeres con ESCA[38].

Células Natural Killer (NK)

Niveles elevados y/o mayor citotoxicidad de células NK periféricas (pNK) y uterinas (uNK) se asocian con FRI, aborto recurrente y preeclampsia. Las pacientes con FRI muestran una proporción significativamente mayor de células NK activadas y una menor tasa de nacidos vivos. La modulación con inmunoglobulina G intravenosa (IgG EV) y prednisona han demostrado mejorar los resultados en ciertos subgrupos[33].

Perfil Th1/Th2

Un desequilibrio a favor de la respuesta Th1 proinflamatoria, con niveles aumentados de TNF-α e IFN-γ, ha sido reportado en mujeres con falla reiterada de implantación (FRI) y ESCA. En algunos estudios, la regulación hacia un perfil Th2 antiinflamatorio durante el tratamiento con IgG EV, tacrolimus o heparina de bajo peso molecular se ha asociado a mejoras en la tasa de implantación y nacidos vivos[33].

Eje Treg/Th17

Las pacientes con ESCA presentan niveles elevados de citocinas inflamatorias (IL-17, IL-6) derivadas de células Th17 y un descenso en células T reguladoras (Treg), esenciales para la tolerancia materno-fetal. El restablecimiento del balance inmunológico mediante inmunomodulación puede revertir este entorno desfavorable[33].

Perfil inmunológico endometrial

Estudios recientes han caracterizado desequilibrios locales (sobreactivación o baja activación inmunitaria) en el endometrio de mujeres con ESCA o FRI, evaluados mediante biomarcadores como IL-15/Fn14, IL-18/TWEAK y CD56. Si bien se requieren más estudios que demuestren eficacia clínica, la normalización de estos perfiles con tratamientos personalizados mejora significativamente los resultados reproductivos[33].

Marcadores autoinmunes

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos, antinucleares o antitiroideos también se ha relacionado con menor calidad ovocitaria, embriogénesis deficiente, alteración de la receptividad endometrial y mayor tasa de

aborto[33].

Las técnicas de reproducción asistida se ven afectadas por las alteraciones de la microbiota.

Actualmente es esta una gran preocupación, ya que es difícilmente medible tal impacto, al haber multiplicidad de factores por los cuales un tratamiento de reproducción asistida podría ser fallido. Sin embargo, en la bibliografía encontramos múltiples estudios que intentan demostrar este vínculo, como sucede con el metanálisis realizado por el grupo de Singer *et al* que incluyó un total de 1095 pacientes divididas en dos grupos: 893 presentaban microbiota vaginal normal y 202 anormal. Se observó una correlación negativa (OR 0,66) entre el grupo de pacientes con microbiota vaginal anormal y el desarrollo temprano del embarazo[39].

Asimismo, en otro estudio de cohorte prospectivo, realizado en Países Bajos entre 2015 y 2016, se incluyeron 303 mujeres de 20 a 42 años de edad, sometidas a tratamiento de alta complejidad, a las que se les tomó una muestra de exudado vaginal antes de comenzar sus tratamientos. El análisis de la microbiota vaginal se determinó utilizando la técnica IS-pro, basada en la detección y categorización de la longitud de la región interespacial del gen de ARNr 16S-23S. Los perfiles del microbioma se asignaron a los tipos de estado de la comunidad basados en las especies bacterianas dominantes. Entre sus resultados se halló que el perfil del microbioma vaginal utilizando la técnica IS-pro, permite la estratificación de la posibilidad de quedar embarazada antes del inicio de un tratamiento de alta complejidad[40].

El grupo de Moreno *et al* desde hace tiempo busca demostrar el impacto de la asociación entre los resultados de tratamientos de fertilidad y disbiosis endometrial. Los investigadores postulan que un perfil de microbiota endometrial disbiótico, compuesto de *Atopobium, Bifidobacterium, Chryseobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Klebsiella, Neisseria, Staphylococcus* y *Streptococcus*, se asoció con resultados subóptimos, mientras que la presencia de *Lactobacillus* se enriqueció constantemente en pacientes con resultados de nacimiento vivo. Las pacientes fueron evaluadas mediante estudios prospectivos y multicéntricos, utilizando la secuenciación del gen ARNr 16S para analizar muestras de fluido endometrial y biopsia, antes de la transferencia embrionaria, en una cohorte de 342 pacientes infértiles asintomáticas para la infección[41-43].

Estrategias clínicas para reducir la inflamación en pacientes con infertilidad

El aceleramiento del envejecimiento celular se relaciona con el síndrome inflamatorio crónico de bajo grado. En fertilidad es bien conocido el efecto cardinal de la edad en los resultados reproductivos. Si bien la edad no es un factor modificable, el impacto de nuestros hábitos en el aceleramiento del envejecimiento celular, sí lo es. La alimentación antiinflamatoria se relaciona con concentraciones más bajas de biomarcadores inflamatorios como la PCR y el TNF- α. La dieta mediterránea ha sido durante los últimos años recomendada en pacientes infértiles promueve aumento en el consumo de granos enteros, verduras, frutas, nueces y pescados, diversidad alimentaria que se asocia a una microbiota más saludable, menor permeabilidad intestinal y por consiguiente, disminución de la inflamación sistémica. Asimismo el reposo digestivo o ayuno intermitente, la restricción calórica y la disminución en los picos de glucemia contribuyen a retrasar la aparición de enfermedades relacionadas con la edad[44].

La alimentación antiinflamatoria tiene como objetivos la diminución en el consumo de harinas refinadas, azúcares y ultraprocesados; esto genera un impacto clínico favorable en pacientes con alteraciones gastrointestinales como también en aquellos pacientes con síntomas extra intestinales de inflamación sistémica de bajo grado, condicionando una microbiota intestinal más saludable que impactará en los microbios de todo el organismo. Actualmente, por ejemplo, está establecido que las modificaciones alimentarias son pilares fundamentales en los tratamientos de SOP y EDT[45, 46].

Nutrigenética y nutrigenómica

La nutrigenética y la nutrigenómica son dos conceptos utilizados como sinónimos que se refieren al estudio conjunto de la alimentación-nutrición con genómica y otras ciencias y su impacto en el mecanismo de salud-enfermedad. Sin embargo, en la nutrigenética se analiza epidemiológicamente el efecto de diferentes tipos de alimentación según el genotipo. El término nutrigenómica, en cambio, hace referencia a los estudios que intentan demostrar las bases moleculares con las que se explica el efecto nutrigenómico observado.

La personalización nutricional basada en el perfil genético del paciente podría optimizar la función reproductiva [47].

Modificaciones en el estilo de vida

La alimentación y suplementación antiinflamatoria han sido ampliamente recomendadas como estrategias de tratamiento en pacientes infértiles. Sin embargo, la visión de la salud implica el completo estado de bienestar; en este concepto la medicina ha presentado en los últimos años un cambio de paradigma trascendental junto a la psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE), ciencia que evalúa a la persona integral, funcional, holística y dinámicamente a lo largo de la vida. Se postula además de la nutrición y suplementación necesarias, el ejercicio físico, la higiene del sueño, la gestión del estrés, el uso de técnicas de meditación, neurociencias, yoga y medicina oriental china, como potenciales beneficios en la reducción del síndrome inflamatorio crónico en los pacientes.

La guía de ESHRE 2023, denominada *Buenas prácticas sobre add-ons en medicina reproductiva*, establece recomendaciones clínicas basadas en evidencia sobre el uso de *add-ons* en tratamientos de reproducción asistida, considerando su seguridad y eficacia. Los *add-ons* son intervenciones complementarias (tests, fármacos, técnicas de laboratorio, terapias alternativas, etc.) que se ofrecen como suplementos a los tratamientos estándar de fertilidad. Su propósito declarado es mejorar tasas de embarazo o nacidos vivos, reducir abortos o acortar el tiempo hasta lograr el embarazo, pero la evidencia que respalda su efectividad es limitada o de baja calidad en la mayoría de los casos. La suplementación con antioxidantes incluye vitaminas, minerales y ácidos grasos poliinsaturados, propuestos para reducir el daño oxidativo asociado a infertilidad, falla de implantación y aborto. Sin embargo, la metodología para medir el estrés oxidativo, especialmente en semen, y la combinación ideal de antioxidantes no están claramente establecidas[48].

Varios estudios señalan que en particular la vitamina D juega un papel fundamental en la modulación del sistema inmune y en la reducción de la inflamación sistémica. Se postulan indicios de un efecto beneficioso sobre la motilidad espermática y posibles mejoras en resultados reproductivos, pero los datos son contradictorios y heterogéneos [49].

Un metaanálisis reciente incluyó 15 estudios de cohorte con un total de 3711 mujeres sometidas a fertilización in vitro (FIV), y clasificó a las participantes según sus niveles séricos de vitamina D en tres categorías: suficientes (≥30 ng/mL), insuficientes (21–29 ng/mL) y deficientes (<20 ng/mL). A partir de esta clasificación, se realizaron tres análisis comparativos para evaluar distintos desenlaces reproductivos. Los resultados evidenciaron que las mujeres con niveles suficientes de vitamina D presentaban tasas significativamente más altas de embarazo bioquímico, embarazo en curso y nacidos vivos, en comparación con aquellas con niveles deficientes. La diferencia en la tasa de embarazo clínico mostró una tendencia favorable, aunque sin alcanzar significación estadística. En cuanto a las tasas de implantación y aborto espontáneo, no se hallaron diferencias significativas cuando se evaluaron en conjunto los ciclos con ovocitos propios y donados. Al restringir el análisis únicamente a ciclos con ovocitos autólogos, los beneficios de contar con niveles adecuados de vitamina D se mantuvieron, y además se identificaron mejoras significativas tanto en la tasa de implantación como en la de embarazo clínico. Cabe destacar que los efectos beneficiosos asociados a niveles suficientes de vitamina D fueron observables únicamente en los ciclos con ovocitos propios, mientras que no se identificaron diferencias significativas en los ciclos con ovodonación. Esta observación sugiere que el impacto de la vitamina D podría estar mediado, al menos en parte, por su influencia sobre el entorno folicular, la calidad ovocitaria o factores autólogos relacionados con la receptividad endometrial, aspectos que no intervienen de igual manera en los protocolos con ovocitos donados. Por otra parte, los análisis agrupados también mostraron asociaciones positivas entre el estado suficiente de vitamina D y la tasa de nacidos vivos. Si bien estos resultados apuntan a un posible rol beneficioso de la vitamina D sobre los resultados de la FIV, los autores advierten que deben considerarse los múltiples factores de confusión - demográficos, geográficos y clínicos- antes de atribuir estos efectos de forma directa y exclusiva al nivel sérico de esta vitamina[50].

La suplementación con selenio, magnesio, zinc y

resveratrol son estrategias utilizadas en pacientes con determinadas comorbilidades. En la práctica clínica, la heparina de bajo peso molecular, la hidroxicloroquina, la aspirina, los estimulantes de colonias, los análogos de la GnRH y el plasma rico en plaquetas son algunas de las estrategias farmacológicas y no farmacológicas que tienen un potencial efecto inmunomodulador en determinados pacientes. Cabe destacar que se trata de estrategias experimentales sobre las cuales no se dispone de resultados derivados de ensayos clínicos aleatorizados[48].

Probióticos en fertilidad

Los probióticos son microorganismos vivos, que administrados en cantidades adecuadas, pueden aportar beneficios para la salud. Sus efectos varían según la cepa y la dosis, y se relacionan principalmente con la modulación de la microbiota y la respuesta inmune. Las especies del género *Lactobacillus* forman parte del microbioma natural del tracto vaginal e intestinal, y su uso como probióticos ha sido ampliamente estudiado en los últimos años. Cepas como *L crispatus, L gasseri* y *L rhamnosu*s se han asociado con un entorno vaginal saludable, que resulta clave para prevenir disbiosis, infecciones urinarias recurrentes y vaginosis bacteriana, factores que pueden afectar negativamente la fertilidad. Diversas investigaciones han demostrado que estos microorganismos ejercen su acción beneficiosa a través de la producción de compuestos como ácido láctico, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas, que ayudan a mantener un pH vaginal ácido e inhiben el crecimiento de patógenos. Además, algunos estudios sugieren que ciertas cepas pueden influir en la regulación del sistema inmune, favoreciendo el equilibrio entre células inflamatorias y reguladoras, pudiendo contribuir a un entorno más favorable para la implantación embrionaria. En el ámbito clínico, el uso de probióticos basados en cepas específicas de *Lactobacillus*, como *L crispatus,* ha mostrado beneficios en la restauración de la microbiota vaginal luego de procedimientos ginecológicos, así como en la reducción de recurrencias de infecciones urogenitales tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. No obstante, a pesar de los resultados prometedores, el uso generalizado de estos probióticos aún requiere de estudios clínicos bien diseñados, que definan con precisión qué cepas utilizar, en qué dosis, durante cuánto tiempo y en qué poblaciones específicas pueden esperarse los mayores beneficios clínicos[51].

La investigación sobre los efectos inmunomoduladores de los probióticos tiene efectos positivos o neutros en relación con las enfermedades no transmisibles y algunos de sus factores de riesgo, siendo fundamental realizar una evaluación cuidadosa de las cepas, las dosis y la duración del tratamiento para facilitar la interpretación adecuada de los resultados en estudios futuros. Por consiguiente, se requieren más investigaciones respecto a los mecanismos de acción de los probióticos y su efecto sobre los marcadores inflamatorios[52-55].

Entre los probióticos orales y vaginales que se encuentran actualmente en el mercado destacan *L. crispatus, L. gasseri, L. plantarum, L. reuteri* y *L. rhamnosus.* Utilizar probióticos para colonizar y desplazar bacterias disbióticas podría ayudar a restaurar la microbiota, superando algunos efectos adversos del tratamiento antibiótico, como la resistencia, las infecciones recurrentes pos tratamiento y la eliminación de la flora endógena, contribuyendo a mejorar tasas de implantación embrionaria.

Si bien no se puede garantizar la efectividad de los probióticos por sí solos para revertir la vaginosis bacteriana y otras infecciones del tracto reproductivo, una estrategia de dos fases—primero con antibióticos y luego con probióticos vaginales—podría ser beneficiosa para erradicar las bacterias y repoblar el sistema reproductor con cepas de *Lactobacillus*[56,57]. El error de asumir que toda inflamación implica una infección ha llevado al uso indiscriminado de antibióticos, favoreciendo un desequilibrio aún mayor de la microbiota. Dado que no todas las vulvovaginitis o endometritis son de etiología infecciosa, se impone la necesidad de un enfoque diagnóstico y terapéutico integral que contemple no sólo la presencia de patógenos sino también el equilibrio inmunológico y microbiano como determinantes de salud ginecológica.

Alimentación

La alimentación está profundamente influenciada por factores socioculturales, y muchas veces también por la falta de autocuidado y de estrategias preventivas promovidas desde los equipos de salud. En la práctica médica, es común priorizar la resolución de la enfermedad

como un hecho instalado, ya que históricamente esta ha sido la forma predominante de enseñanza y abordaje clínico[58]. Sin embargo, intervenir desde la prevención y abordar las causas subyacentes permite evitar la aparición o progresión de muchas enfermedades. Educar a la población en este sentido constituye uno de los pilares fundamentales de un enfoque moderno y respaldado por la evidencia científica.

Diversos factores como la nutrición, la actividad física, el estrés crónico, los niveles de cortisol y la exposición a disruptores endocrinos pueden modular la expresión génica. Por ello, no existe un único modelo alimentario universal: el potencial genético de cada individuo dependerá en gran medida de las condiciones del entorno y de las decisiones que se tomen para favorecerlo[59].

En los últimos años, el papel de la alimentación y, en particular, el impacto sobre la microbiota intestinal, ha emergido como un elemento clave en la modulación de la salud reproductiva. La microbiota intestinal cumple funciones esenciales en la homeostasis inmunológica, la síntesis de micronutrientes y la regulación del estado inflamatorio sistémico. Su desequilibrio, o disbiosis, se ha asociado a disfunción ovulatoria, inflamación crónica de bajo grado, resistencia a la insulina y trastornos reproductivos como el SOP y la EDT. La evidencia sugiere que dietas proinflamatorias y ricas en ultraprocesados -características de la dieta occidental- pueden inducir alteraciones en la composición microbiana, reduciendo la diversidad y favoreciendo el sobrecrecimiento de cepas patógenas. Por el contrario, una alimentación rica en fibras, polifenoles, ácidos grasos omega-3 y compuestos antioxidante, se asocia con una microbiota más diversa y estable, con predominio de cepas beneficiosas y un perfil inmunológico más regulado, lo que podría traducirse en mejores resultados en reproducción asistida. Desde una perspectiva clínica, se recomienda priorizar el consumo de alimentos frescos, con un adecuado aporte de fibras solubles presentes en frutas, vegetales, legumbres y semillas, las cuales actúan como prebióticos naturales favoreciendo la proliferación de bacterias intestinales beneficiosas. Deben evitarse los picos de glucemia y los alimentos ultraprocesados, responsables de alterar la permeabilidad intestinal e inducir un estado inflamatorio de bajo grado. En mujeres con disbiosis confirmada, condiciones inflamatorias como la EDT o síndromes metabólicos como el SOP -condiciones que anteriormente eran tratadas de forma predominante con abordajes quirúrgicos o farmacológicos- la suplementación con cepas específicas de probióticos clínicamente validadas puede ser una herramienta terapéutica útil. El aporte de micronutrientes esenciales como ácido fólico, vitaminas del complejo B, vitamina D, zinc y selenio, contribuyen en el proceso de ovulación, la metilación del ADN y receptividad endometrial[59, 60].

La variabilidad en la respuesta clínica y en la tolerancia alimentaria entre individuos sugiere que no existe un modelo nutricional único. Algunas personas experimentan mejoras clínicas al adoptar esquemas específicos como la alimentación cetogénica, hipofermentativa, sin gluten, sin lácteos, baja en histamina, o mediante la incorporación de estrategias como el ayuno intermitente o los períodos de reposo digestivo. Estas intervenciones no deben considerarse excluyentes ni universales, sino adaptables en función de las características clínicas de cada paciente. En este sentido, la identificación de posibles intolerancias alimentarias mediante herramientas diagnósticas específicas puede contribuir a una planificación nutricional más precisa.

Estos hallazgos han motivado una creciente exploración del rol de la nutrición personalizada dentro del abordaje integral de diversas patologías, particularmente en el contexto de la medicina funcional y reproductiva.

DISCUSIÓN

La inflamación crónica de bajo grado emerge como un factor relevante en pacientes subfértiles, incluso en aquellos casos clasificados como ESCA. Su identificación, en particular a través de la evaluación de biomarcadores inflamatorios y del reconocimiento de cuadros de disbiosis intestinal, no sólo podría facilitar el diagnóstico sino también guiar intervenciones clínicas más eficaces.

La microbiota humana constituye un ecosistema complejo y específico en cada región del cuerpo, por lo que limitar el análisis al microbioma vaginal o endometrial resulta insuficiente. El abordaje integral de la microbiota, incluyendo el eje intestino-reproducción, ofrece una visión más completa de los factores que pueden afectar la fertilidad.

Las estrategias clínicas para reducir la inflamación son diversas y eficaces en contextos clínicos seleccionados. Entre ellas se incluyen modificaciones en el estilo de vida, como adquirir una alimentación antiinflamatoria, basada en el consumo de frutas, verduras, granos enteros y grasas saludables, junto con la reducción de azúcares añadidos, harinas refinadas y ultraprocesados. La suplementación nutricional personalizada - incluyendo vitaminas, antioxidantes, prebióticos y probióticos, ácidos grasos omega-3, minerales y aminoácidos- también juega un papel importante en la restauración del equilibrio intestinal y la reducción de la inflamación sistémica.

Es importante considerar que la inflamación crónica acelera el envejecimiento celular, lo cual impactaría negativamente tanto en la calidad de los gametos como en los procesos de implantación y desarrollo adecuado del embarazo.

Considerando además que las terapias inmunomoduladoras pueden optimizar los resultados reproductivos en subgrupos seleccionados, es esencial que los profesionales de la salud, reconozcan a la inflamación crónica de bajo grado como un elemento clave en la evaluación y tratamiento de la infertilidad, en un enfoque multidisciplinario. De esta forma no sólo se tratan los síntomas físicos sino que también contribuye a la salud emocional y psicológica de los pacientes.

En resumen, integrar el abordaje de la inflamación con herramientas provenientes de la psiconeuroinmunoendocrinología y la nutrición antiinflamatoria desde una medicina funcional y personalizada, no sólo amplía las posibilidades terapéuticas, sino que también promueve una visión holística e interdisciplinaria de la salud reproductiva.

Mirar personas no es leer resultados; acompañarlas no se reduce a solicitar estudios, estimular ovarios o recomendar complejos vitamínicos ante un factor masculino. Reconocer la complejidad de cada historia, la carga emocional de cada búsqueda y la necesidad de una medicina que escuche, integre y comprenda, en un contexto donde la evidencia crece, nos obliga a replantear nuestra capacidad de ver más allá y actuar con humanidad.

Referencias Bibliográficas

1 The Unexplained Infertility guideline group, Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, Gersak K, *et al*. Evidence-based guideline: Unexplained Infertility [Internet]. 2023. ESHRE. Disponible en: https://www.eshre.eu/guideline/UI

2 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020 Feb;113(2):305-322. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014. PMID: 32106976.

3 Aghaeepour N, Ganio EA, Mcilwain D, Tsai AS, Tingle M, Van Gassen S *et al*. An immune clock of human pregnancy. *Science Immunology,* 2017;2(15).

4 Huo Y, Xu Y, Wang J, Wang F, Liu Y, Zhang Y et al. Analysis of the serum reproductive system related autoantibodies of infertility patients in Tianjin region of China. *Int J Clin Exp Med,* 2015 Aug 15;8(8):14048-53. PMID: 26550366; PMCID: PMC4613051.

5 Giuliani E, Parkin KL, Lessey BA, Young SL, Fazleabas AT. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2014 Sep;72(3):262-9. Epub 2014 May 8. PMID: 24807109; PMCID: PMC4126872.

6 González-Costa Maricarmen, González Alexander Ariel Padrón. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Rev Haban Cienc Méd,* 2019; 18(1): 30-44. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000100030&lng=es

7 García-Sáenz MR, Ferreira-Hermosillo A, Lobaton-Ginsberg M. Citocinas proinflamatorias en el síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2022 Aug 31;60(5):569-576. Spanish. PMID: 36049035; PMCID: PMC10396056.

8 Gavrizi SZ, Arya S, Peck JD, Knudtson JF, Diamond MP, Wild RA, Hansen KR. High-sensitivity C-reactive protein levels and pregnancy outcomes in women with unexplained infertility after ovarian stimulation with intrauterine insemination in a multicenter trial. *F S Rep*. 2022;3(1):57-62. PMID: 35386508; PMCID: PMC8978106. doi: 10.1016/j.xfre.2022.01.001

9 Ozgu-Erdinc A, Gozukara I, Kahyaoglu S, Yilmaz S, Yumusak O, Yilmaz N, Erkaya S, Engin-Ustun Y. ¿Hay algún papel de la interleucina-6 y la proteína C reactiva de alta sensibilidad en la predicción del éxito de la FIV/ICSI? Un estudio de cohorte prospectivo. *Biología Molecular Hormonal e Investigación Clínica*. 2022;43(1): 35-40.https://doi.org/10.1515/hmbci-2021-0039

10 Piekarska K, Dratwa M, Radwan P, Radwan M, Bogunia-Kubik K, Nowak I. Pro- and anti-inflammatory cytokines and growth factors in patients undergoing in vitro fertilization procedure treated with prednisone. *Front Immunol*. 2023 Sep 6;14:1250488. doi: 10.3389/fimmu.2023.1250488. PMID: 37744353; PMCID: PMC10511889.

11 Luti S, Fiaschi T, Magherini F, Modesti PA, Piomboni P, Governini L, *et al*. Relationship between the metabolic and lipid profile in follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. *Mol Reprod Dev*. 2020; Sep; 87(9):986-997. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32885549

12 Sun Z, Chang HM, Wang A, Song J, Zhang X, Guo J et al. Identification of potential metabolic biomarkers of polycystic ovary syndrome in follicular fluid by SWATH mass spectrometry. *Reprod Biol Endocrinol,* 2019 Jun 11;17(1):45. PMID:

31186025; PMCID: PMC6560878.

13 Chao de la Barca JM, Boueilh T, Simard G, Boucret L, Ferré-L'Hotellier V, Tessier L *et al.* Targeted metabolomics reveals reduced levels of polyunsaturated choline plasmalogens and a smaller dimethylarginine/arginine ratio in the follicular fluid of patients with a diminished ovarian reserve. *Human Reproduction*, 2017 32(11), 2269–2278

14 Marianna S, Alessia P, Susan C, Francesca C, Angela S, Francesca C *et al.* Metabolomic profiling and biochemical evaluation of the follicular fluid of endometriosis patients. *Mol Biosyst.* 2017 Jun 1;13(6):1213-1222. doi: 10.1039/c7mb00181a. Epub 2017 May 5. Erratum in: Mol Biosyst. 2017 May 30;13(6):1246. doi: 10.1039/c7mb90021j. PMID: 28475193.

15 Murgia F, Angioni S, D'Alterio MN, Pirarba S, Noto A, Santoru ML, *et al.* Metabolic Profile of Patients with Severe Endometriosis: a Prospective Experimental Study. *Reprod Sci,* 2021 Mar;28(3):728-735. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33174185; PMCID: PMC7862197.

16 Shehadeh A, Bruck-Haimson R, Saidemberg D, Zacharia A, Herzberg S, Ben-Meir A *et al.* A shift in follicular fluid from triacylglycerols to membrane lipids is associated with positive pregnancy outcome. *FASEB J.* 2019 Sep;33(9):10291-10299. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31219705.

17 Lazzarino G, Pallisco R, Bilotta G, Listorti I, Mangione R, Saab MW, *et al.* Altered Follicular Fluid Metabolic Pattern Correlates with Female Infertility and Outcome Measures of In Vitro Fertilization. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 14;22(16):8735. PMID: 34445441; PMCID: PMC8395780.

18 The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*; 2012;486:207–214

19 Tersigni C, D'Ippolito S, Di Nicuolo F, Marana R, Valenza V, Masciullo V, *et al.* Recurrent pregnancy loss is associated to leaky gut: a novel pathogenic model of endometrium inflammation? *J Transl Med.* 2018 Apr 17;16(1):102. Erratum in: *J Transl Med.* 2019 Mar 15;17(1):83. PMID: 29665864; PMCID: PMC5905157.

20 Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* 2017 Feb;20(2):145-155. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28092661; PMCID: PMC6960010.

21 D'Ippolito S, Di Nicuolo F, Pontecorvi A, Gratta M, Scambia G, Di Simone N. Endometrial microbes and microbiome: Recent insights on the inflammatory and immune "players" of the human endometrium. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Dec;80(6):e13065. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30375712.

22 Irollo AM, Gangale MF, Tartaglione A, Criscuolo C, Aiello R, Stortini E, et al. Does probiotic and prebiotic treatement in ivf cycles of infertile women with intestinal dysbiosis, affect pregnancy rate? *Journal of the Siena Academy of Sciences*; 2018; 9.10.4081/jsas.2017.7883.

23 Champer M, Wong AM, Champer J, Brito IL, Messer PW, Hou JY, *et al.* The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG.* 2018 Feb;125(3):309-315. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28278350.

24 Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, *et al.* Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4680-7. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20534435; PMCID: PMC3063603.

25 Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol.* 2015 Mar 25;6:81. PMID: 25859220; PMCID: PMC4373506.

26 Cortés-Ortíz IA, Acosta-Altamirano G, Nambo-Venegas R, Pineda-Migranas JA, Ríos-Hernández OG, García-Moncada E, *et al.* Vaginal Dysbiosis in Infertility: A Comparative Analysis Between Women with Primary and Secondary Infertility. *Microorganisms.* 2025 Jan 17;13(1):188. doi: 10.3390/microorganisms13010188. PMID: 39858956; PMCID: PMC11767898..

27 Fogacci MF, da Silva Barbirato D, Rodrigues MO, da Silva Furtado Amaral C, Carvalho DP Periodontitis and Infertility: An Evidence-Based Review. *Glob J Fertil Res*, 2016(1):11-15

28 Ruiz-Triviño J, Álvarez D, Cadavid J ÁP, Alvarez AM. From gut to placenta: understanding how the maternal microbiome models life-long conditions. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2023 Dec 15;14:1304727. doi: 10.3389/fendo.2023.1304727. PMID: 38161976; PMCID: PMC10754986

29 Sanz Y. Gut microbiota and probiotics in maternal and infant health. *Am J Clin Nutr.* 2011; Dec; 94(6 Suppl):2000S-2005S. Epub 2011 May 4. PMID: 21543533.

30 Gérard N, Caillaud M, Martoriati A, Goudet G, Lalmanach AC. The interleukin-1 system and female reproduction. *J Endocrinol.* 2004; Feb;180(2):203-12. PMID: 14765973.

31 Vujisic S, Lepej SZ, Emedi I, Bauman R, Remenar A, Tiljak MK. Ovarian follicular concentration of IL-12, IL-15, IL-18 and p40 subunit of IL-12 and IL-23. *Hum Reprod.* 2006 Oct;21(10):2650-5. doi: 10.1093/humrep/del217. Epub 2006 Jun 13. PMID: 16772281.

32 Brouillet S, Boursier G, Anav M, Du Boulet De La Boissière B, Gala A, Ferrieres-Hoa A, *et al.* C-reactive protein and ART outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2020 Sep 1;26(5):753-773. doi: 10.1093/humupd/dmaa012. PMID: 32469070.

33 Kwak-Kim J, AlSubki L, Luu T, Ganieva U, Thees A, Dambaeva S, *et al.* The role of immunologic tests for subfertility in the clinical environment. *Fertil Steril.* 2022 Jun;117(6):1132-1143. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.009. Epub 2022 May 6. PMID: 35534290

34 Ali SB, Jeelall Y, Pennell CE, Hart R, McLean-Tooke A, Lucas M. The role of immunological testing and intervention in reproductive medicine: A fertile collaboration? *Am J Reprod Immunol.* 2018 Mar;79(3). doi: 10.1111/aji.12784. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29154465.

35 Diba-Bagtash F, Farshbaf-Khalili A, Ghasemzadeh A, Lotz L, Fattahi A, Shahnazi M, *et al.* Maternal C-reactive protein and in vitro fertilization (IVF) cycles. *J Assist Reprod Genet*; 2020; Nov;37(11):2635-2641. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32803420; PMCID: PMC7642050.

36 Darenskaya MA, Belenkaya LV, Atalyan AV, Danusevich IN, Lazareva LM, Nadelyaeva YG, *et al.* Oxidative Stress Reactions in Women of Reproductive Age with Metabolic Syndrome. *Bull Exp Biol Med.* 2023; Mar;174(5):601-604. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37040040.

37 Belenkaya LV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Sholokhov LF, Danusevich IN, Lazareva LM, *et al.* Metabolic Syndrome in Reproductive Age Women of Various Ethnic Groups. Neuroendocrine Status and Lipid Peroxidation System. *Bull Exp Biol Med.* 2024 Oct;177(6):705-710. Epub 2024 Oct 22. PMID: 39436574.

38 Şentürk R, Tola EN, Bozkurt M, Doğuç DK. The role of oxidant status on the etiopathogenesis of unexplained infertility and intracytoplasmic sperm injection – embryo transfer success: a case-control study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 2021;42(5):1312–1318

39 Singer M, Borg M, Ouburg S, Morré SA. The relation of the vaginal microbiota to early pregnancy development during in vitro fertilization treatment-A meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019; Apr;48(4):223-229. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30685426.

40 Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morré SA, de Jonge JD, *et al*. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study. *Hum Reprod* 2019;Jun 4;34(6):1042-1054. Erratum in: *Hum Reprod*. 2019 Oct 2;34(10):2091-2092. PMID: 31119299.

41 Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barrionuevo MJ, *et al*. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome*. 2022; Jan 4;10(1):1. PMID: 34980280; PMCID: PMC8725275.

42 Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, *et al*. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jun;218(6):602.e1-602.e16. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29477653.

43 Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, *et al*. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; Dec;215(6):684-703. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27717732.

44 Di Giosia P, Stamerra CA, Giorgini P, Jamialahamdi T, Butler AE, Sahebkar A. The role of nutrition in inflammaging. *Ageing Res Rev*. 2022; May;77:101596. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35219904.

45 Huérfano T, Ortiz M. Tratamento não farmacológico da síndrome ovariana. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2016;76 (Supl 1):S74-S75

46 Zaragoza-Martí A, Cabrera-González K, Martín-Manchado L, Moya-Yeste AM, Sánchez-Sansegundo M, Hurtado-Sánchez JA. La importancia de la alimentación en la prevención de la endometriosis: revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2024 Aug 29;41(4):906-915. Spanish. PMID: 38047410.

47 Corella D, Barragán R, Ordovás JM, Coltell Ó. Nutrigenética, nutrigenómica y dieta mediterránea: una nueva visión para la gastronomía. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2018 [citado 2025 Mayo 03] ; 35(spe4): 19-27. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000700004&lng=es. Epub 28-Sep-2020. https://dx.doi.org/10.20960/nh.2120.

48 ESHRE Add-ons working group, Lundin K, Bentzen JG, Bozdag G, Ebner T, Harper J, *et al*. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine, *Human Reproduction*. 2023; 38 (11) : 2062–2104, https://doi.org/10.1093/humrep/dead184

49 Cito G, Cocci A, Micelli E, Gabutti A, Russo GI, Coccia ME, *et al*. Vitamin D and male fertility: An updated review. *World J Mens Health*. 2019;37(2):123–37. doi:10.5534/wjmh.190021.40

50 Iliuta F, Pijoan JI, Lainz L, Exposito A, Matorras R. Women's vitamin D levels and IVF results: a systematic review of the literature and meta-analysis, considering three categories of vitamin status (replete, insufficient and deficient). *Hum Fertil* (Camb). 2022 Apr;25(2):228-246. doi: 10.1080/14647273.2020.1807618. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32791871.

51 Shah AB, Baiseitova A, Zahoor M, Ahmad I, Ikram M, Bakhsh A, *et al*. Probiotic significance of Lactobacillus strains: a comprehensive review on health impacts, research gaps, and future prospects. *Gut Microbes*. 2024 Jan-Dec;16(1):2431643. doi: 10.1080/19490976.2024.2431643. Epub 2024 Nov 24. PMID: 39582101; PMCID: PMC11591481.

52 Kang HJ, Im SH. Probiotics as an Immune Modulator. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2015;61 Suppl:S103-5. PMID: 26598815.

53 Ashraf R, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(7):938-56. PMID: 24499072.

54 Márquez I, Macías Rosales A, Villegas Mendoza D, Guadalupe N, albuena Gregorio E. Microbiota y probióticos en pacientes con endometriosis. *Ginecología y obstetricia de México*; 2024;92(6),252-266. Epub 18 de septiembre de 2024. https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9652

55 Yousefi B, Eslami M, Ghasemian A, Kokhaei P, Salek Farrokhi A, Darabi N. Probiotics importance and their immunomodulatory properties. *J Cell Physiol*. 2019 Jun;234(6):8008-8018. Epub 2018 Oct 14. PMID: 30317594.

56 Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, Trinchieri V, Mosca L, Perluigi M, *et al*. Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infec*t. 2009; Jan;15(1):67-74. Epub 2008 Nov 22. PMID: 19046169.

57 Bradshaw CS, Pirotta M, De Guingand D, Hocking JS, Morton AN, Garland SM, *et al*. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One*. 2012;7(4):e34540. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22509319; PMCID: PMC3317998.

58 Grieger JA, Grzeskowiak LE, Bianco-Miotto T, Jankovic-Karasoulos T, Moran LJ, Wilson RL, *et al*. Pre-pregnancy fast food and fruit intake is associated with time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2018 Jun;33(6):1063–1070. doi:10.1093/humrep/dey079.

59 Willis SK, Wise LA, Wesselink AK, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Tucker KL, *et al*. Glycemic load, dietary fiber, and added sugar and fecundability in 2 preconception cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(1):27–38. doi:10.1093/ajcn/nqz312.

60 Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Female fertility and the nutritional approach: the most essential aspects. *Adv Nutr*. 2021;12(6):2372–2386. doi:10.1093/advances/nmab068.

Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar publicamente 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.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva Vol. XXXII N°2 Julio - diciembre de 2025: 33-43 - ISSN 2469-0252 (en línea)

Nutrición de precisión: Nutrigenética y nutrigenómica aplicados a la calidad de vida

Precision nutrition: Nutrigenetics and nutrigenomics applied to quality of life

*María Cecilia Ponce[1], Julieta Ricci[1], María Victoria Colica[1]

[1] GENIX, Centro de Genómica Preventiva, Argentina.

Correspondencia: cecilia.ponce@genixar.com.ar

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

Resumen

La alimentación es el factor ambiental más importante que modula la expresión de nuestros genes y por lo tanto nuestra salud. La nutrigenómica y la nutrigenética proporcionan una base científica para la planificación alimentaria personalizada al considerar las diferencias individuales en el metabolismo y la respuesta a los nutrientes. Las variantes genéticas son pequeñas diferencias en el ADN observadas entre individuos. Aunque estas variaciones no causan directamente una enfermedad influyen en la forma en que un individuo metaboliza diferentes nutrientes.

El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia sobre nutrigénetica y nutrigenómica para la planificación alimentaria personalizada.

Planificar una alimentación basándose en la nutrigenética puede mitigar positivamente el riesgo de desarrollar ciertas condiciones de salud como diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis e inflamación sistémica crónica.

Palabras clave: Nutrigenética; Nutrigenómica; Calidad de Vida; Nutrición de Precisión.

Abstract

Food is the most important environmental factor that modulates the expression of our genes and therefore our health. Nutrigenomics and nutrigenetics provide a scientific basis for personalized food planning by considering individual differences in metabolism and nutrient response. Genetic variants are small differences in DNA seen between individuals. Although these variations do not directly cause disease, they influence how an individual metabolizes different nutrients. The aim of this review is to analyse the evidence on nutrigenetics and nutrigenomics for personalised food planning. Planning a diet based on nutrigenetics can positively mitigate the risk of developing certain health conditions such as diabetes, obesity, cardiovascular disease, osteoporosis, and chronic systemic inflammation.

Key words: *Nutrigenetics; Nutrigenomics; Quality of Life; Precision Nutrition.*

INTRODUCCIÓN

La secuenciación del genoma humano representa uno de los avances más destacados e influyentes en la historia de las ciencias biológicas modernas. Este logro proporcionó a investigadores y profesionales de la salud una cantidad sin precedentes de información genómica, que ha sido clave para impulsar avances transformadores en biología y atención médica[1]. La comunidad científica cuenta hoy con herramientas avanzadas, tecnologías de última generación y conocimientos informáticos que permiten explorar de manera integral la variación genética humana y sus múltiples implicancias. El conocimiento de cómo los SNP (*Single Nucleotide Polymorphism* o variantes en un único nucleótido) influyen en el riesgo de enfermedad y en otros resultados de salud no solo amplía nuestra comprensión de la variabilidad humana (como el riesgo específico según etnia) sino que también abre la puerta a la personalización de terapias y estrategias preventivas[2].

La nutrición tiene un gran impacto en la salud, no solo para la prevención de enfermedades, sino también para promover el bienestar y el envejecimiento saludable a través de recomendaciones dietéticas personalizadas. El ambiente nutricional y genético-molecular de las células están interrelacionados. De hecho, la ingesta de alimentos es la clave del factor ambiental que modula a los genes.

La genómica nutricional o nutrigenómica estudia cómo los químicos dietéticos comunes -es decir, la nutrición que incluye macronutrientes, micronutrientes y antinutrientes- afectan el equilibrio de la salud al modificar la expresión de la carga genética. Por su parte, la genética nutricional o nutrigenética estudia cómo las variantes de los genes generan diferentes respuestas a los nutrientes[3].

La presente revisión tiene como objetivo analizar la evidencia sobre nutrigénetica y nutrigenómica y proporcionar una base científica para la planificación alimentaria personalizada, que tenga en cuenta las diferencias individuales en el metabolismo y la respuesta a los nutrientes.

REVISIÓN

La nutrigenética es una rama de la nutrición y la genética que estudia cómo las variaciones genéticas individuales afectan la respuesta del cuerpo a los nutrientes de los alimentos. Es decir, se enfoca en entender cómo los genes influyen en la forma en que se procesan, absorben y metabolizan los diferentes nutrientes, como vitaminas, minerales, grasas y proteínas[4]. Por su parte, la nutrigenómica se enfoca en proporcionar información sobre las variaciones genéticas clave que pueden influir en la susceptibilidad a los problemas de salud en relacionados con la dieta sin que ello implique el diagnóstico de enfermedades.

La nutrigenómica contribuye a la planificación alimentaria en los siguientes aspectos:

Personalización de la dieta

La nutrigenómica reconoce que las personas responden de manera diferente a los alimentos según sus genes. Al comprender la genética individual, es posible adaptar la dieta para satisfacer las necesidades nutricionales específicas de cada individuo. Por ejemplo, algunas personas pueden necesitar ajustar su consumo de ciertos nutrientes debido a variantes genéticas que afectan su metabolismo[5].

Prevención de enfermedades

Al identificar variantes genéticas asociadas con el riesgo de ciertas enfermedades, la nutrigenómica puede ayudar a diseñar estrategias dietéticas para prevenir enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. Al optimizar la ingesta de nutrientes y compuestos bioactivos a través de la dieta, es posible reducir el riesgo de desarrollar estas condiciones[6].

Gestión de enfermedades

Para quienes que ya padecen enfermedades crónicas, como la diabetes o la enfermedad celíaca, la nutrigenómica puede ofrecer información sobre cómo modificar la dieta para controlar mejor la enfermedad y minimizar los síntomas. Al adaptar la ingesta de alimentos según las necesidades genéticas individuales, es posible mejorar la respuesta al tratamiento y optimizar la salud a largo plazo[7].

Optimización del rendimiento deportivo

La nutrigenómica también puede ser útil en la planificación de la dieta para atletas y personas físicamente activas. Al comprender cómo ciertos nutrientes afectan el

rendimiento y la recuperación, es posible diseñar estrategias nutricionales personalizadas para maximizar el rendimiento deportivo y mejorar la recuperación muscular[8].

En resumen, la nutrigenómica proporciona una base científica para la planificación alimentaria personalizada, teniendo en cuenta las diferencias individuales en el metabolismo y la respuesta a los nutrientes. Al integrar la información genética en la planificación de la dieta, es posible mejorar la salud y el bienestar de manera más efectiva.

La nutrigenética puede ayudar en la práctica clínica mediante el análisis genómico que permite evaluar las siguientes determinaciones:

Comportamiento alimentario

La nutrigenómica, en el contexto del comportamiento alimentario y la regulación del apetito, explora cómo los genes interactúan con los nutrientes en la dieta para influir en los hábitos alimenticios, la sensación de saciedad y el control del apetito[9]. Este área de estudio busca comprender cómo los componentes genéticos individuales pueden afectar la forma en que respondemos a ciertos nutrientes y alimentos, y cómo estas respuestas pueden modular nuestro comportamiento alimentario. Por ejemplo, los estudios nutrigenómicos han identificado variantes genéticas que pueden influir en la preferencia por ciertos sabores, la sensibilidad a la saciedad y la respuesta al consumo de carbohidratos, grasas y proteínas. Al comprender estas interacciones gen-nutriente, los profesionales de la salud pueden adaptar estrategias de alimentación personalizadas para ayudar a las personas a controlar su peso, mejorar su salud metabólica y prevenir enfermedades relacionadas con la dieta.

En resumen, la nutrigenómica ofrece una visión más completa de cómo los genes interactúan con la dieta y el estilo de vida, lo que puede ser fundamental para diseñar planes de alimentación efectivos y personalizados.

Estos polimorfismos influyen en la preferencia y el consumo de alimentos dulces a través de diferentes mecanismos biológicos, incluidos la percepción del sabor, la regulación del apetito y las vías de recompensa del cerebro[9]. Conocer estos polimorfismos puede ayudar a personalizar estrategias de alimentación y gestión del peso, ajustándose a las necesidades genéticas individuales.

Estas variantes genéticas pueden influir en la forma en que se perciben y prefieren los alimentos grasos, afectando así los hábitos alimenticios y, potencialmente, el riesgo de desarrollar problemas relacionados con la dieta, como la obesidad.

Los polimorfismos en los genes TAS2R son los más estudiados y conocidos por su influencia en la percepción del sabor amargo, afectando la forma en que las personas experimentan ciertos alimentos y bebidas, lo que puede influir en sus preferencias alimenticias y comportamientos dietéticos[10].

Por su parte, los polimorfismos en los genes TAS1R2 y TAS1R3 codifican para los receptores del gusto dulce, en tanto que los de GNAT3, gen que está involucrado en la señalización del gusto, influyen en la percepción y preferencia por los alimentos dulces. La variabilidad en estos genes puede determinar la intensidad con la que se perciben los sabores dulces, afectando así las elecciones dietéticas y el comportamiento alimentario[11].

Metabolismo de las grasas

La forma en la que se transforman, utilizan, almacenan y eliminan (o metabolizan) las grasas que en una dieta tienen un enorme impacto en la salud y en el riesgo de desarrollar enfermedades. Los polimorfismos de los genes FTO, APOE y FADS1 pueden proporcionar información valiosa sobre diversos aspectos de la salud y el metabolismo de una persona.

- FTO: Este gen está estrechamente relacionado con enfermedades como la obesidad y la diabetes tipo II. Contribuye a regular el tamaño corporal y la acumulación de grasa corporal, la termogénesis y la diferenciación de los adipocitos. Desempeña un papel importante en la regulación de la ingesta de alimentos. Las variaciones de este gen pueden influir en la saciedad, la elección de alimentos y el aumento del consumo de energía. Además, los polimorfismos en este gen influyen en la respuesta a la alimentación alta en proteínas y baja en grasas[11-13].
- APO E: codifica la proteína apolipoproteína E transportadora de lípidos (ApoE). La ApoE media el movimiento del colesterol entre las células y proporciona lípidos esenciales para las funciones del sistema nervioso central (SNC), como el crecimiento neuronal, la plasticidad sináptica y el mantenimiento y reparación neuronales. Ciertos polimorfismos en este

gen impactan positivamente en el beneficio de la suplementación con triglicéridos de cadena mediana (TCM) así como también en la necesidad de cuidar el exceso de metales pesados en el estilo de vida ya que este gen influye en la détox de de dichos metales[14].

- FADS1: El gen FADS1 influye en el equilibrio de ácidos grasos Omega 3/6. Los alelos TC presentan una reducción de la actividad catalítica de la enzima Δ5 desaturasa del 43%, lo que deriva en menores niveles plasmáticos de ARA, EPA y DHA en comparación con el genotipo TT. En estos pacientes se requiere corregir el equilibrio de estos ácidos grasos con alimentos ricos en EPA y DHA (pescados) y suplementación [15].

Metabolismo de los carbohidratos

La nutrigenética del metabolismo de los carbohidratos estudia la influencia de las variaciones genéticas en la forma en que se procesan y utilizan los carbohidratos de una dieta.

Los carbohidratos son una fuente importante de energía para el cuerpo humano y están presentes en una variedad de alimentos, como granos, frutas, verduras y productos lácteos.

Las variaciones genéticas pueden afectar varios aspectos del metabolismo de los carbohidratos, incluyendo la velocidad de la digestión y absorción de los carbohidratos, la respuesta a la glucosa en sangre después de comer alimentos ricos en carbohidratos y la capacidad de utilizar la glucosa como fuente de energía.

Algunos de los genes implicados en el metabolismo de los carbohidratos incluyen aquellos que codifican enzimas involucradas en la digestión y absorción de carbohidratos, así como genes relacionados con la sensibilidad a la insulina y la regulación del azúcar en sangre.

El estudio de la nutrigenética del metabolismo de los carbohidratos, a través del análisis de variantes en genes como TCF72 y/o ADORA2, puede proporcionar información valiosa sobre cómo personalizar la dieta y el estilo de vida para optimizar la salud y prevenir enfermedades relacionadas con la dieta, como la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 [16-19]. El gen TCF72 codifica un factor de transcripción que influye en la secreción de GLP 1 *(Glucagon like peptide 1),* que es insulinotrópico (estimula la secreción de insulina) y actúa en la homeostasis de la glucemia. En pacientes con mayor tendencia a desarrollar insulino resistencia (IR) o mal metabolismo de carbohidratos es necesario incluir estrategias nutricionales para modular la glucemia e insulina.

El gen ADORA2 influye en la respuesta individual del consumo de carbohidratos combinado con la ingesta de café. Algunos polimorfismos en este gen se relacionan con mayor respuesta glucémica cuando se combinan productos de pastelería con café. Este es un ejemplo claro de cómo las interacciones nutricionales pueden modular la respuesta glucémica del paciente[20,21].

Metabolismo de proteínas y fibras

El análisis genómico en relación con el consumo de proteínas permite desarrollar estrategias dietéticas personalizadas para optimizar la salud, prevenir enfermedades y mejorar el rendimiento físico. Este enfoque refuerza el papel de la nutrición personalizada como herramienta clave para adaptar las necesidades proteicas a la genética única de cada persona.

Por ejemplo, los polimorfismos en FTO pueden influir en la preferencia por alimentos ricos en proteínas o en cómo estos contribuyen a la sensación de saciedad. Las personas con alelos de riesgo en FTO pueden requerir estrategias específicas para mantener una dieta alta en proteínas y controlar el peso[12,13].

La preservación de masa muscular es clave en el envejecimiento. Identificar variantes en genes como FOXO3 y IGF1 puede ayudar a diseñar estrategias específicas para prevenir la sarcopenia. Además, las variaciones genéticas pueden influir en el grado de beneficio que una mayor ingesta de fibra puede tener para mantener el peso.

Requerimiento de micronutrientes y vitaminas

En el contexto de los requerimientos de vitaminas y micronutrientes, la nutrigenómica tiene una importancia significativa porque algunos polimorfismos pueden influir en cómo el cuerpo absorbe, metaboliza y utiliza las vitaminas y otros micronutrientes. Por ejemplo, algunas personas pueden tener una menor capacidad para convertir el betacaroteno en vitamina A debido a ciertas variantes genéticas lo que podría aumentar su requerimiento de vitamina A preformada.

Intolerancias alimentarias

Con respecto a la intolerancia alimentaria, la nutrigenética, estudia la influencia de los genes en la capacidad para digerir y metabolizar ciertos alimentos y desencadenar reacciones adversas.

Algunas intolerancias alimentarias, como la de la lactosa –un azúcar presente en la leche y otros productos lácteos– o la enfermedad celíaca, tienen una base genética bien establecida. Por ejemplo, la intolerancia a la lactosa está relacionada con la disminución de la actividad de la lactasa, enzima responsable de descomponer el azúcar de la leche (lactosa) en el intestino delgado. Esta disminución de la actividad de la lactasa puede estar influenciada por variantes genéticas que afectan la expresión del gen LCT que codifica la lactasa.

La nutrigenética puede ayudar a identificar estas variantes genéticas y proporcionar información sobre cómo adaptar la dieta para reducir los síntomas y mejorar la salud en personas con sensibilidades o intolerancias alimentarias.

Por ejemplo, conocer si se tiene una variante genética asociada con la intolerancia a la lactosa puede llevar a la implementación de estrategias dietéticas que reduzcan la ingesta de productos lácteos o que incluyan alternativas lácteas sin lactosa[22].

El gen LCT proporciona instrucciones para fabricar una enzima llamada lactasa que ayuda a digerir la lactosa. Una secuencia específica de ADN dentro del gen MCM6, denominada elemento regulador, ayuda a controlar la actividad (expresión) del gen LCT. La intolerancia a la lactosa en la edad adulta está causada por la disminución gradual de la expresión del gen LCT después de la infancia, que se produce en la mayoría de los seres humanos.

Otra de las intolerancias es la de la histamina, patología que se produce cuando hay un desequilibrio entre una ingesta excesiva de histamina a través de los alimentos o un déficit en la degradación de esta por parte de los sistemas de toxificación a nivel intestinal y hepático[23].

La diamino oxidasa (DAO), también conocida como «amino oxidasa, cobre- contenida, 1» (AOC1), antes llamada histaminasa, es una enzima implicada en el metabolismo, la oxidación y la inactivación de la histamina y otras poliaminas. La DAO interviene en la fisiología de la digestión y en otros procesos fisiológicos, como la inflamación y la respuesta inmunitaria. La disfunción de la DAO se ha asociado a diversas patologías o síntomas como las alergias, los trastornos autoinmunes, trastornos digestivos, etc. Los pacientes que presentan ciertos polimorfismos deberán llevar una alimentación baja en alimentos ricos en histamina (espinaca, quesos, fermentados, frutos secos, etc.) y tomar medidas para favorecer la excreción intestinal [24,25].

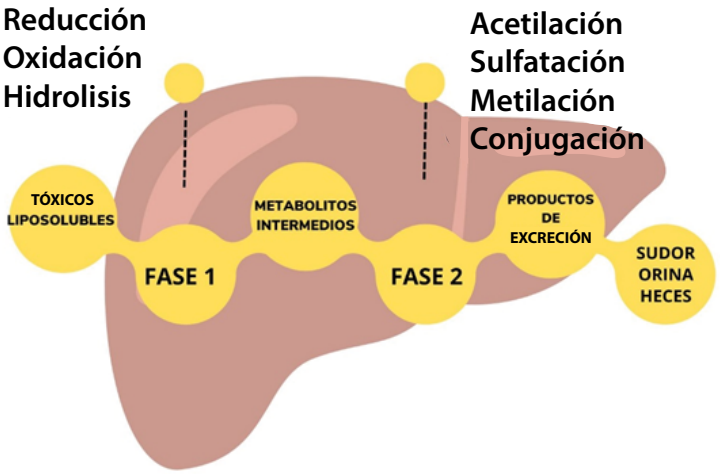
La histamina N-metiltransferasa es una proteína codificada por el gen HNMT en humanos. Pertenece a la super familia de enzimas metil transferasas y desempeña un papel crucial en la inactivación de la histamina, una biomolécula que participa en diversos procesos fisiológicos[26].

En términos de intolerancias alimentarias las solanáceas comprenden un grupo de alimentos que son altos en alcaloides (berenjenas, tomates, papas, pimientos, bayas de goji) para cuyo metabolismo normal es necesario el normal funcionamiento de la enzima BuChE (butirilcolinesterasa) codificada por el gen BCHE. Sus variaciones , en particular la rs1799807[27], pueden alterar la estructura, la especificidad del sustrato y/o la actividad de la BuChE y pueden dar lugar a reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes con estos polimorfismos deben reducir la ingesta de estos alimentos.

Los genes HLA DQ7 / HLA DQ2.2 del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA, según su sigla en inglés) está asociado a la síntesis del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, según su sigla en inglés), que son proteínas de la superficie celular relacionadas con la regulación del sistema inmunitario. Se ha demostrado que las variaciones en los genes HLA DQ 8 son fuertes predictores genéticos de la sensibilidad al gluten, individualmente y junto con algunos otros marcadores de genes HLA[28].

Con respecto a la desintoxicación, la nutrigenómica investiga cómo en una dieta los nutrientes pueden afectar la capacidad del cuerpo para eliminar toxinas y compuestos dañinos. La desintoxicación es un proceso vital en el cuerpo humano y la capacidad de cada individuo para desintoxicar eficientemente puede estar influenciada por su composición genética única. La detoxificación hepática comprende dos fases: la primera de reducción, oxidación e hidrolisis; y la segunda, de acetilación, sulfatación, metilación y conjugación. La actividad de cada fase depende de la expresión de diferentes complejos enzimáticos, codificados por genes específicos (ver Figura 1).

Figura 1. Detoxificación hepática.



La nutrigenómica examina cómo ciertos genes relacionados con enzimas y vías metabólicas implicadas en la desintoxicación pueden afectar la respuesta del cuerpo a los nutrientes y compuestos bioactivos presentes en los alimentos. Por ejemplo, variantes genéticas en genes como los del sistema de enzimas citocromo P450 (CYP), glutatión S-transferasa (GST) y N-acetiltransferasa (NAT), entre otros, pueden influir en la capacidad del cuerpo para metabolizar y eliminar toxinas ambientales y compuestos presentes en la dieta[29-30]. Comprender cómo estas variantes genéticas afectan la eficacia de la desintoxicación puede ayudar a los profesionales de la salud a desarrollar recomendaciones dietéticas personalizadas para mejorar la capacidad del cuerpo para eliminar toxinas y promover la salud. Además, permite identificar posibles riesgos o sensibilidades individuales a ciertos alimentos o sustancias, lo que puede ser importante para prevenir la exposición a toxinas que podrían desencadenar problemas de salud.

La proteína codificada por el gen CYPIA2 se localiza en el retículo endoplásmico y su expresión es inducida por algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos (HPA), que se encuentran en el humo de los cigarrillos. Otros sustratos para esta enzima son la cafeína, xenobióticos, la aflatoxina B1 y el paracetamol[30].

Détox de catecolaminas

La catecol-O-metiltransferasa (COMT) es una enzima vital encargada de desactivar neurotransmisores esenciales como la dopamina y la epinefrina en el cerebro. La COMT desempeña un papel crucial en la desactivación de diversos neurotransmisores, incluyendo la dopamina, la epinefrina y la norepinefrina. Cualquier desequilibrio en la actividad de la COMT, ya sea demasiado rápida o lenta, puede resultar en alteraciones del comportamiento. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, según su sigla en inglés) en el gen COMT tienen impactos significativos en su actividad, lo que puede manifestarse en las características distintivas de personalidad conocidas como el "preocupón" y el "guerrero". Se ha demostrado que una alimentación rica en azúcares simples y fructosa inhibe la actividad de esta enzima[25].

Diseñar un plan nutricional que evite sustratos e incorpore nutrientes activadores de cada fase ayudara a mejorar el perfil détox hepático del paciente[31-32].

Metilación

Los nutrientes desempeñan un papel crucial en la regulación de los mecanismos epigenéticos, lo que conlleva a cambios fenotípicos a lo largo de toda la vida y parece ser responsable, al menos en parte, de los cambios biológicos asociados con el proceso de envejecimiento. Investigaciones recientes han profundizado significativamente nuestra comprensión de la conexión entre la alimentación, el envejecimiento y las complejas interacciones entre los genes y los nutrientes, que continuamente moldean el fenotipo[33]. Estudios de

investigación han evidenciado claramente que la dieta puede modular los eventos epigenéticos vinculados a una variedad de enfermedades, incluyendo el cáncer, la obesidad y la diabetes [34-35].

El principal mecanismo epigenético es la metilación del ADN, a través del cual, se regula la expresión de los genes (ver Figura 2).

La expresión génica está controlada por el aporte adecuado de grupos metilo al ADN. En el control de la metilación del ADN intervienen mecanismos específicos mediados por enzimas y cofactores que interaccionan en un circuito de reacciones químicas. Varios nutrientes son fuente de cambios epigenéticos. Se han identificado nutrientes clave que pueden afectar a la integridad genómica de diversas maneras [36-37]. Cuando se consumen cantidades óptimas de folato, vitamina B12, niacina, vitamina E, retinol, se produciría una reducción del daño en el ADN, mientras que, con otros, como riboflavina, ácido pantoténico y biotina, se generaría un aumento del daño en el ADN en la misma medida observada con la exposición a sustancias tóxicas. Algunas variaciones en nuestro genoma pueden producir diferentes patrones de funcionalidad del proceso de metilación. Por ejemplo, podrán generar un funcionamiento más lento del ciclo de metilación, conduciendo al compromiso en todos esos procesos y requiriendo la suplementación en la dieta con vitamina B12 y folatos para contrarrestar sus efectos, y proporcionar grupos metilos suficientes para suplementar la deficiencia generada por la baja actividad enzimática.

Por su parte, la MTHFR, una enzima codificada por el gen homónimo, desempeña un papel crucial al convertir el 5,10-metilentetrahidrofolato (MeTHF) en 5- metilentetrahidrofolato (MTHF). Esta actividad es esencial para una óptima salud en general, ya que la MTHFR metaboliza el folato y el ácido fólico de la dieta en una variedad de productos vitales para la síntesis de ADN, ARN y otros aminoácidos. Existen dos SNP comunes asociados a una actividad alterada de la MTHFR: rs1801133 o C667T y rs1801131 o A1289C[38-39]. En este sentido, es recomendable que los pacientes con polimorfismos de riesgo incorporen nutrientes que modulen la metilación.

Envejecimiento celular y estrés oxidativo

La oxidación es una reacción química que puede producir radicales libres, compuestos que generan reacciones en cadena que dañan las células. Los antioxidantes son compuestos que impiden los procesos de oxidación y, por lo tanto, retrasan o previenen el estrés oxidativo. El estrés oxidativo, un mecanismo clave en el desarrollo y progresión de enfermedades crónicas, surge de un desequilibrio en el balance redox celular. Este desequilibrio puede derivar tanto de la producción excesiva de radicales libres por sistemas pro-oxidantes como del deterioro de los sistemas de defensa antioxidante. Además provoca alteraciones oxidativas en macromoléculas como el ADN, las proteínas y los lípidos y afecta negativamente la funcionalidad celular.

El estrés oxidativo y la inflamación crónica aceleran el proceso de envejecimiento y desencadenan la aparición de enfermedades para las cuales la persona puede tener predisposición genética[40]. Conocer la predisposición genética a desarrollar mayores niveles de estrés

Figura 2. Metilación del ADN.

oxidativo y cómo el organismo responde al daño asociado con este factor permite diseñar estrategias personalizadas para mitigar su efecto.

Los antioxidantes son compuestos que inhiben el proceso de oxidación en el organismo. Ciertos procesos pueden conducir a la formación de especies oxidativas en el organismo que pueden dañar las células y el ADN, lo que conduce a un deterioro de las funciones celulares. La capacidad de los antioxidantes para destruir las especies oxidativas protege la integridad estructural de las células y los tejidos. Los antioxidantes también refuerzan la respuesta inmunitaria del organismo. También se sabe que reducen el riesgo de cáncer y de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson[41]. Entre las fuentes ricas en antioxidantes se encuentran el chocolate negro, las espinacas, el té verde y los arándanos.

Las variaciones genéticas pueden alterar el funcionamiento del sistema de defensa antioxidante innato del organismo, lo que influye en las necesidades alimentarias de antioxidantes. La glutatión peroxidasa (GPX) interviene en la desintoxicación del peróxido de hidrógeno y es una de las enzimas antioxidantes más importantes en los seres humanos. El selenio modula la actividad de esta enzima[42]. En cambio, las glutatión S-transferasas (GST) son una familia de enzimas que desempeñan un papel importante en la desintoxicación catalizando la conjugación de muchos compuestos hidrófobos y electrófilos con glutatión reducido. La GSTP1 funciona en el metabolismo de xenobióticos y desempeñaa un papel en la susceptibilidad a diversas enfermedades[43].

Riesgo de enfermedades crónicas

La nutrigenética estudia cómo las variaciones genéticas individuales pueden influir en la respuesta de una persona a los nutrientes y cómo esta interacción puede afectar el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. Los genes desempeñan un papel importante en la forma en la que el cuerpo humano metaboliza los nutrientes, regula el metabolismo y responde a los componentes de la dieta. Las variantes genéticas pueden afectar la manera en que se absorben, procesan y utilizan los nutrientes de los alimentos, así como la predisposición a ciertas enfermedades crónicas. Por ejemplo, ciertas variantes genéticas pueden aumentar la probabilidad de desarrollar enfermedades como la obesidad, la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer en respuesta a determinados patrones dietéticos. Al comprender las interacciones entre los genes y la dieta, la nutrigenética puede proporcionar información personalizada sobre la dieta y el estilo de vida que puede ayudar a prevenir, manejar o tratar enfermedades crónicas[44-45]. Esto incluye recomendaciones específicas sobre la ingesta de ciertos nutrientes, la composición de la dieta y otros factores relacionados con el estilo de vida que pueden ayudar a optimizar la salud y reducir el riesgo de enfermedades crónicas en función del perfil genético único de cada individuo.

Respuesta a las dietas

La implicancia de los genes en la respuesta a las dietas es un campo fascinante y en crecimiento dentro de la nutrigenómica. Este campo estudia cómo las variaciones genéticas individuales pueden influir en la manera en que el organismo responde a diferentes tipos de alimentos y patrones dietéticos. Por caso, la respuesta a la dieta mediterránea, rica en frutas, verduras, aceite de oliva y pescado, puede estar influenciada por genes como APOA1 y PPARG[46,48].

Los polimorfismos en estos genes pueden determinar la efectividad de la dieta en cuanto al mejoramiento de los perfiles lipídicos y la reducción del riesgo cardiovascular. La dieta occidental, rica en grasas saturadas, azúcares y alimentos procesados, puede interactuar con genes como FTO y MC4R, aumentando el riesgo de obesidad y enfermedades metabólicas. Cabe destacar que las personas con ciertas variantes genéticas pueden ser más susceptibles a los efectos negativos de esta dieta. Asimismo, los genes relacionados con la inflamación, como IL6, TNF-α y CRP, pueden influir en la respuesta a una dieta antiinflamatoria. Además, los polimorfismos en estos genes pueden determinar la efectividad de la dieta en la reducción de marcadores inflamatorios y mejorar la salud general.

La integración de la genética en la planificación dietética representa una evolución significativa hacia la medicina personalizada. Entender cómo las variantes genéticas afectan la respuesta a diferentes alimentos y patrones dietéticos permite tomar decisiones más informadas y

personalizadas sobre nuestra alimentación, mejorando así la salud y el bienestar a largo plazo[49-50].

DISCUSIÓN

La nutrición de precisión (interacción entre la genética y la dieta) puede influir en la salud y en la calidad de vida. La nutrigenética y la nutrigenómica ofrecen herramientas para personalizar planes alimenticios basados en las variaciones genéticas individuales, lo que permite elegir el plan alimentario acorde al perfil genómico de cada paciente, focalizar la suplementación nutricional adecuada a las necesidades del paciente, adoptar medidas para optimizar la funcionalidad enzimática de detoxificación y elaborar planes de alimentación diseñados para corregir intolerancias alimentarias.

En conclusión, la integración de la información genética en la planificación alimentaria representa un enfoque prometedor para mejorar la salud y prevenir enfermedades lo que refleja un avance significativo hacia la medicina personalizada.

Referencias Bibliográficas

1. Brlek P, Bulić L, Bračić M, Projić P, Škaro V, Shah N, et al. Implementing Whole Genome Sequencing (WGS) in Clinical Practice: Advantages, Challenges, and Future Perspectives. *Cells*. 2024 Mar 13;13(6):504. doi: 10.3390/cells13060504. PMID: 38534348; PMCID: PMC10969765.
2. Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al. How to use an article about genetic association: A: Background concepts. JAMA. 2009 Jan 7;301(1):74-81. doi: 10.1001/jama.2008.901. Erratum in: *JAMA*. 2009 Mar 11;301(10):1024. PMID: 19126812.
3. Hinojosa-Nogueira D, Subiri-Verdugo A, Díaz-Perdigones CM, Rodríguez-Muñoz A, Vilches-Pérez A, Mela V, et al . Precision or Personalized Nutrition: A Bibliometric Analysis. *Nutrients* 2024, 16, 2922. https://doi.org/10.3390/nu16172922
4. Sales NMR, Pelegrini PB, Goersch MC. Nutrigenomics: definitions and advances of this new science. *J Nutr Metab*, 2014:202759. doi: 10.1155/2014/202759. Epub 2014 Mar 25.
5. Torres N, Tovar AR. The present and future of personalized nutrition. *Rev Invest Clin*. 2021;73(5):321-325. doi: 10.24875/RIC.21000346. PMID: 34609363.
6. Ordovas JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC. Personalised nutrition and health. *BMJ*. 2018 Jun 13;361:bmj.k2173. doi: 10.1136/bmj.k2173. PMID: 29898881; PMCID: PMC6081996.
7. Gropper SS. The Role of Nutrition in Chronic Disease. *Nutrients*. 2023 Jan 28;15(3):664. doi: 10.3390/nu15030664. PMID: 36771368; PMCID: PMC9921002.
8. Larrosa M, Gil-Izquierdo A, González-Rodríguez LG, Alférez MJM, San Juan AF, Sánchez-Gómez Á, et al. Nutritional Strategies for Optimizing Health, Sports Performance, and Recovery for Female Athletes and Other Physically Active Women: A Systematic Review. *Nutr Rev*. 2025 Mar 1;83(3):e1068-e1089. doi: 10.1093/nutrit/nuae082. PMID: 38994896; PMCID: PMC11819490.
9. Medori MC, Dhuli K, Bonetti G, Donato K, Cristoni S, Ceccarini MR, et al. Nutrigenomics: SNPs correlated to Food Preferences and Susceptibilities. *Clin Ter*. 2023 Nov-Dec;174(Suppl 2(6)):214-226. doi: 10.7417/CT.2023.2490. PMID: 37994767.
10. Dávalos Montalvo ME. Determinación de la frecuencia de los polimorfismos del gen TAS2R38 relacionado con la percepción del sabor amargo en individuos del cantón Quito (Tesis de pregrado). Universidad de las Américas, Quito. [Disponible en: http://dspace.udla.edu.ec/handle/33000/5165; http://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/2795678]
11. Ki SY, Jeong YT. Taste Receptors beyond Taste Buds. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(17):9677. https://doi.org/10.3390/ijms23179677
12. Xiang L, Wu H, Pan A, Patel B, Xiang G, Qi L, *et al*. FTO genotype and weight loss in diet and lifestyle interventions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):1162-70. doi: 10.3945/ajcn.115.123448. Epub 2016 Feb PMID: 26888713; PMCID: PMC4807705.
13. Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*, 2014;10(1):51-61. doi:10.1038/nrendo.2013.227
14. Yilmaz-Aydogan H, Kurnaz O, Kucukhuseyin O, Akadam-Teker B, Kurt O, Eronat AP, et al. Different effects of PPARA, PPARG and ApoE SNPs on serum lipids in patients with coronary heart disease based on the presence of diabetes. *Gene*. 2013 Jul 1;523(1):20-6. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.136. Epub 2013 Abr 11. PMID: 23583468.
15. Brayner B, Kaur G, Keske MA, Livingstone KM. FADS Polymorphism, Omega-3Fatty Acids and Diabetes Risk: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(6):758. doi:10.3390/nu10060758
16. Kamura Y, Iwata M, Maeda S, Shinmura S, Koshimizu Y, Honoki H, et al. FTO Gene Polymorphism Is Associated with Type 2 Diabetes through Its Effect on Increasing the Maximum BMI in Japanese Men. *PLoS One*. 2016 Nov 7;11(11):e0165523. doi: 10.1371/journal.pone.0165523. PMID: 27820839; PMCID: PMC5098825.
17. Naja F, Itani L, Hammoudeh S, Manzoor S, Abbas N, Radwan H, et al. Dietary Patterns and Their Associations With the FTO and FGF21 Gene Variants Among Emirati Adults. *Front Nutr*. 2021 May 19;8:668901. doi: 10.3389/fnut.2021.668901. PMID: 34095191; PMCID: PMC8171665.

18. Hernandez-Quiles M, Broekema MF, Kalkhoven E. PPARgamma in Metabolism, Immunity, and Cancer: Unified and Diverse Mechanisms of Action. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 26;12:624112. doi: 10.3389/fendo.2021.624112. PMID: 33716977; PMCID: PMC7953066.

19. Munoz J, Lok KH, Gower BA, Fernandez JR, Hunter GR, Lara-Castro C, et al. Polymorphism in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene is associated with reduced insulin secretion in nondiabetic women. *Diabetes*. 2006 Dec;55(12):3630-4. doi: 10.2337/db06-0574. PMID: 17130514.

20. Cornelis MC, El-Sohemy A, Campos H. Genetic polymorphism of the adenosine A2A receptor is associated with habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jul;86(1):240-4. doi: 10.1093/ajcn/86.1.240. PMID: 17616786.

21. Banks NF, Tomko PM, Colquhoun RJ. Genetic Polymorphisms in ADORA2A and CYP1A2 Influence Caffeine's Effect on Postprandial Glycaemia. *Sci Rep 9*, 10532 (2019). https://doi.org/10.1038/s41598-019-46931-0

22. Anguita-Ruiz A, Aguilera CM, Gil Á. Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies. *Nutrients*. 2020 Sep 3;12(9):2689. doi: 10.3390/nu12092689. PMID: 32899182; PMCID: PMC7551416.

23. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020 Aug 14;10(8):1181. doi:10.3390/biom10081181. PMID: 32824107; PMCID: PMC7463562.

24. Duelo A, Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Ruiz-Casares E, Vidal-Carou MC, et al. Pilot Study on the Prevalence of Diamine Oxidase Gene Variants in Patients with Symptoms of Histamine Intolerance. *Nutrients*. 2024 Abr 12;16(8):1142. doi: 10.3390/nu16081142. PMID: 38674832; PMCID: PMC11054051.

25. Okutan G, Perucho Alcalde T, Ruiz Casares E, Penadés BF, Sánchez Niño GM, Terrén Lora A, et al. Cumulative effect of AOC1 gene variants on symptoms and pathological conditions in adult women with fibromyalgia: a pilot study. *Front Genet*. 2023 Jun 9;14:1180777. doi: 10.3389/fgene.2023.1180777. PMID: 37359379; PMCID: PMC10288193.

26. Kim SH, Kang YM, Kim SH, Cho BY, Ye YM, Hur GY, Park HS. Histamine N-methyltransferase 939A>G polymorphism affects mRNA stability in patients with acetylsalicylic acid-intolerant chronic urticaria. *Allergy.* 2009 Feb;64(2):213-21. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01795.x. PMID: 19178400.

27. Sklan EH, Lowenthal A, Korner M, Ritov Y, Landers DM, Rankinen T, et al. Acetylcholinesterase/paraoxonase genotype and expression predict anxiety scores in Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics study. *Proc Natl Acad Sci* USA. 2004 Apr 13;101(15):5512-7. doi: 10.1073/pnas.0307659101. Epub 2004 Apr 1. PMID: 15060281; PMCID: PMC397414.

28. Espino L, Núñez C. The HLA complex and coeliac disease. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2021;358:47-83. doi: 10.1016/bs.ircmb.2020.09.009. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33707057.

29. Silva M, Carvalho MG. Enzimas de desintoxicación: metabolismo celular y susceptibilidad a diversas enfermedades. *Rev Assoc Med Bras*. 2018, 64 (4): https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.04.307

30. van der Weide J, Steijns LS. Cytochrome P450 enzyme system: genetic polymorphisms and impact on clinical pharmacology. *Ann Clin Biochem*. 1999 Nov;36 (Pt 6):722-9. doi: 10.1177/000456329903600604. PMID: 10586308.

31. Aronica L, Ordovas JM, Volkov A, Lamb JJ, Stone PM, Minich D, et al. Genetic Biomarkers of Metabolic Detoxification for Personalized Lifestyle Medicine. *Nutrients* 2022, 14, 768. https://doi.org/10.3390/nu14040768

32. Hosák L. Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review. *Eur Psychiatry.* 2007 Jul;22(5):276-81. doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.02.002. Epub 2007 Apr 6. PMID: 17419009.

33. Kussmann M, Krause L, Siffert W. Nutrigenomics: where are we with genetic and epigenetic markers for disposition and susceptibility? *Nutr Rev*. 2010 Nov;68 Suppl 1:S38-47. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00326.x. PMID: 20946367.

34. Wu FY, Yin RX. Recent progress in epigenetics of obesity. *Diabetol Metab Syndr*. 2022 Nov 17;14(1):171. doi: 10.1186/s13098-022-00947-1. PMID: 36397166; PMCID: PMC9670650.

35. Rosen ED, Kaestner KH, Natarajan R, Patti ME, Sallari R, Sander M, et al. Epigenetics and Epigenomics: Implications for Diabetes and Obesity. *Diabetes*. 2018 Oct;67(10):1923-1931. doi: 10.2337/db18-0537. PMID: 30237160; PMCID: PMC6463748.

36. Mosca P, Leheup B, Dreumont N. Nutrigenomics and RNA methylation: role of micronutrients. *Biochimie*. 2019, (164): 53-59. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.07.008

37. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015 Ene;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25449138.

38. Raghubeer S, Matsha TE. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*. 2021 Dic 20;13(12):4562. doi: 10.3390/nu13124562. PMID: 34960114; PMCID: PMC8703276.

39. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci*. 2011;12(5):3117-32. doi: 10.3390/ijms12053117. Epub 2011 May 13. PMID: 21686173; PMCID: PMC3116179.

40. Alqahtani T, Deore SL, Kide AA, Shende BA, Sharma R, Dadarao Chakole R, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, Huntington's disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis -An updated review. *Mitochondrion*. 2023 Jul;71:83-92. doi: 10.1016/j.mito.2023.05.007. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37269968.

41. Zafar G, Amir HF, Rasoul Z, Yousef R. Association of glutathione peroxidase 1 gene polymorphism (rs1050450) with

Hashimoto's thyroiditis in Northwest Iran. *Meta Gene*. 2018 (17): 216-222. https://doi.org/10.1016/j.mgene.2018.06.014

42. Sharma A, Pandey A, Sharma S, Chatterjee I, Mehrotra R, Sehgal A, et al. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase P1 (GSTP1) in Delhi population and comparison with other global populations. *Meta Gene*. 2014 Ene 20;2:134-42. doi: 10.1016/j.mgene.2013.12.003. PMID: 25606397; PMCID: PMC4287809.

43. Franzago M, Santurbano D, Vitacolonna E, Stuppia L. Genes and Diet in the Prevention of Chronic Diseases in Future Generations. *Int J Mol Sci*. 2020 Abr 10;21(7):2633. doi: 10.3390/ijms21072633. PMID: 32290086; PMCID: PMC7178197.

44. Bordoni L, Gabbianelli R. Primers on nutrigenetics and nutri(epi)genomics: Origins and development of precision nutrition. *Biochimie*. 2019 May;160:156-171. doi: 10.1016/j.biochi.2019.03.006. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30878492.

45. Hernandez-Quiles M, Broekema MF, Kalkhoven E. PPARgamma in Metabolism, Immunity, and Cancer: Unified and Diverse Mechanisms of Action. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2021 Feb 26;12:624112. doi: 10.3389/fendo.2021.624112. PMID: 33716977; PMCID: PMC7953066.

46. Wei BL, Yin RX, Liu CX. The *MC4R* SNPs, their haplotypes and gene-environment interactions on the risk of obesity. *Mol Med*. 2020, 26, 77: https://doi.org/10.1186/s10020-020-00202-1

47. Huang T, Zheng Y, Hruby A, Williamson DA, Bray GA, Shen Y, et al. Dietary Protein Modifies the Effect of the *MC4R* Genotype on 2-Year Changes in Appetite and Food Craving: The POUNDS Lost Trial. *J Nutr*. 2017 Mar;147(3):439-444. doi: 10.3945/jn.116.242958. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28148682; PMCID: PMC5320402.

48. López-Guimerà G, Dashti HS, Smith CE, Sánchez-Carracedo D, Ordovas JM, Garaulet M. CLOCK 3111 T/C SNP interacts with emotional eating behavior for weight-loss in a Mediterranean population. *PLoS One*. 2014 Jun 6;9(6):e99152. doi: 10.1371/journal.pone.0099152. PMID: 24905098; PMCID: PMC4048277.

49. Kiani AK, Bonetti G, Donato K, Kaftalli J, Herbst KL, Stuppia L, et al. Polymorphisms, diet and nutrigenomics. *J Prev Med Hyg*. 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3):E125-E141. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2754. PMID: 36479483; PMCID: PMC9710387.

50. Ekmekcioglu, C. Nutrition and longevity – From mechanisms to uncertainties. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019. 60(18), 3063–3082. https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1676698

Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar publicamente 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.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva Vol. XXXII N°2 Julio - diciembre de 2025: 44-48 - ISSN 2469-0252 (en línea)

Galactorrea normoprolactinémica en una adolescente no gestante

Normoprolactinemic Galactorrhea in a non pregnant adolescent

*Natalia Villegas[1], Lucía Benítez[1]

[1] Hospital General de Agudos "José M.Penna", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: lorenanataliavillaegas@gmail.com

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

Resumen

La galactorrea es la secreción láctea fuera del contexto de embarazo o lactancia, comúnmente asociada a hiperprolactinemia, aunque puede presentarse con niveles normales de prolactina. Diversos factores, como fármacos, estrés o estímulos hormonales pueden desencadenarla. Este reporte describe el caso de una adolescente con galactorrea normoprolactinémica, antecedente de tratamiento psiquiátrico y uso reciente de anticonceptivos, en quien se descartaron causas orgánicas. Se analiza la posible relación con el acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD), enfatizando la importancia de un enfoque diagnóstico amplio y manejo conservador en estos casos.

Palabras clave: Galactorrea Normoprolactinémica; Anticonceptivos Orales; Acetato de Medroxiprogesterona.

Abstract

Galactorrhea is the secretion of milk outside the context of pregnancy or recent breastfeeding, commonly associated with hyperprolactinemia, though it can also occur with normal prolactin levels. Various factors such as medications, stress, or hormonal stimuli may trigger it. This case report describes an adolescent with normoprolactinemic galactorrhea, a history of psychiatric treatment, and recent use of hormonal contraceptives, in whom organic causes were ruled out. A possible link with depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) is explored, highlighting the importance of a broad diagnostic approach and conservative management in such cases.

Key words: *Normoprolactinemic galactorrhea, Hormonal Contraceptives; Depot Medroxyprogesterone Acetate.*

INTRODUCCIÓN

La galactorrea se define como la secreción de leche por la mama fuera del contexto de embarazo o lactancia reciente[1]. Desde el punto de vista fisiológico, la prolactina (PRL) -hormona polipeptídica, sintetizada y secretada en la adenohipófisis-, estimula el desarrollo de los alvéolos mamarios y la síntesis de leche en las células epiteliales de la mama[2]. Esta hormona se encuentra regulada mediante la acción inhibitoria de la dopamina (DA) hipotalámica o factor inhibidor de prolactina (FIP). Su secreción es favorecida por múltiples estímulos como el estrés[3], determinados fármacos, hormonas como estrógenos, hormona liberadora de tirotropina (TRH) y afecciones hipotalámicas y/o hipofisarias que generen disminución del FIP[4,5].

La galactorrea es un motivo de consulta relativamente frecuente y afecta entre el 20 y 25% de las mujeres en algún momento de su vida[6,7]. Si bien generalmente se asocia con hiperprolactinemia también puede presentarse con niveles normales de prolactina. Las causas más frecuentes asociadas a galactorrea se presentan en la Tabla 1.

Por su parte, en la Tabla 2 se presentan los fármacos que pueden asociar a hiperpolactinemia y por lo tanto generar galactorrea, pero se debe tener en cuenta que algunos de estos fármacos[8] como la paroxetina[9], la quetiapina[10] o la AMPD[11], pueden desencadenar galactorrea con valores de prolactina normales, así como situaciones de estrés crónico[12] y la estimulación neurogénica de la pared torácica[13].

REPORTE DE CASO

Paciente de 16 años, seguida desde enero de 2021 en forma periódica por obesidad con índice de masa corporal de 30,41 Kg/m2, con resultados de laboratorio de perfil metabólico, tiroideo y gonadotróficos dentro de valores normales. Consulta en junio de 2023 por galactorrea bilateral de 14 días de evolución (ver Figura 1).

Como antecedentes relevantes se destacan, menarca a los 8 años de edad, con ciclos menstruales regulares y con diagnóstico de depresión y trastorno de estrés postraumático. Estuvo medicada con paroxetina, quetiapina y lorazepam desde enero de 2021 hasta febrero de 2023.

Dos meses antes del inicio de la galactorrea la paciente inicia relaciones sexuales, requiere anticoncepción hormonal de emergencia (AHE) y casi inmediatamente inicia la aplicación de Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito como método anticonceptivo.

Tabla 1. Causas frecuentes de galactorrea.

Fisiológicas: - Embarazo - Lactancia - Estimulación del pezón o mama - Actividad sexual - Ejercicio - Traumas o lesiones torácicas (Ej. herpes zoster, quemaduras, cirugías mamarias) - Convulsiones
Lesiones hipotalámicas: - Tumores (Ej. Craniofaringioma, meningioma, germinoma, gliomas, metastasis) - Infiltrativas (Ej. Sarcoidosis, Histiocitosis de células de Langerhans, tuberculosis) - Irradiación
Lesiones Hipofisarias: - Prolactinomas - Adenomas
Alteración del tallo hipofisario
Fármacos
Hipotiroidismo primario
Insuficiencia renal crónica
Insuficiencia hepática

Figura 1. Línea del tiempo de evolución de la paciente.

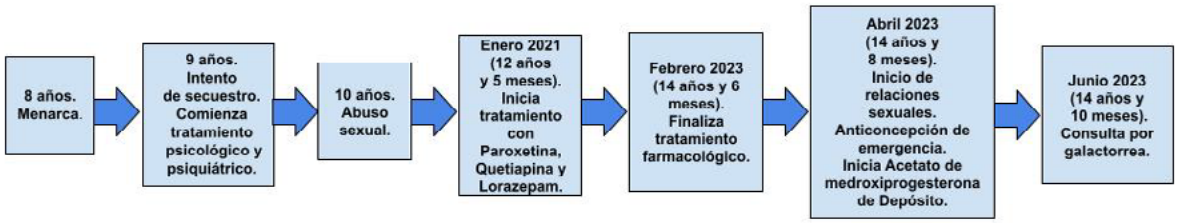


Tabla 2. Fármacos más frecuentemente asociados a la galactorrea y mecanismos de acción.

Tipo de fármaco	Fármaco	Mecanismo de acción
Antipsicóticos	Haloperidol, Risperidona, Amilsulpirida, Olanzapina, Quetiapina.	Bloqueo receptores dopaminérgico (D2)
Procinéticos	Metoclopramida, Domperidona, Levosulpirida.	Bloqueo receptores D2
Inhibidores de la recaptación de serotonina. Antidepresivos tricíclicos	Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Escitalopram Clomipramina, Amitriptilina	Aumento de la serotonina
Antihipertensivos	Metildopa Verapamilo	Disminución de la síntesis de Dopamina
Opiáceos	Morfina	Disminución de la liberación de Dopamina
Antiácidos antagonista de los receptores H2	Cimetidina, Ranitidina	Disminuye la síntesis de DA por inhibir la unión de histamina a receptores H2 hipotalámicos
Anticonceptivos hormonales	Etinilestradiol Medroxiprogesterona	Aumento de Prolactina

Al momento de la consulta por galactorrea, en la anamnesis se identificaron episodios de cefaleas periódicas, de predominio frontal y que se exacerbaban ante el estrés emocional. En el examen físico se constata secreción blanquecina bilateral, evidente con maniobras de compresión. Se realizaron análisis de laboratorio por método de electroquimioluminiscencia (ECLIA) que mostraron valores normales de prolactina. Ante la posibilidad de "efecto gancho" *(Hook-Effect)*, se realiza dilución de la muestra que resulta normal. Se realiza nueva determinación por método de quimioluminiscencia que también muestra resultados normales. La ecografía mamaria describe ambas mamas con ecoestructura fibroglandular heterogénea difusa, sin evidencia de lesiones focales sólidas o mixtas. Ante el antecedente de pubertad precoz y los episodios de cefalea, aún con valores de prolactinas normales, se realiza resonancia magnética nuclear de cerebro e hipófisis cuyos resultados fueron normales.

A la fecha de publicación de este reporte de caso, la paciente presenta escasa secreción, que se manifiesta únicamente ante la compresión manual, sin ocasionar molestias, por lo que se mantiene conducta expectante y seguimiento periódico.

DISCUSIÓN

En los casos de pacientes con galactorrea, lo primero que debe descartarse es la presencia de hiperprolactinemia, principalmente si asocian amenorrea, ya que está descripto que entre el 60 y 90% de las pacientes con síndrome amenorrea-galactorrea registran aumento de prolactina[14]. Cuando se utilizan ensayos inmunohistoquímicos para determinar los valores de PRL, es relevante descartar el "efecto gancho", también denominado efecto de saturación, que se produce cuando las concentraciones de la sustancia a determinar están muy elevadas por lo que los anticuerpos en la prueba se

saturan, lo que impide que la medición refleje correctamente la concentración real de la sustancia[15].

En el caso reportado en este artículo, los valores normales de prolactina fueron determinados cuando se manifestó la galactorrea, por lo que se desconocen los niveles de PRL mientras se encontraba bajo tratamiento con psicofármacos. Al analizar el caso uno de los interrogantes es si la quetiapina o la paroxetina, fármacos asociado con la galactorrea hiper y normoprolactinemicas, pudieron haber estimulado a las células alveolares mamarias y favorecer así la aparición de galactorrea una vez suspendido el tratamiento. Sin embargo, la galactorrea apareció cinco meses después de suspender el tratamiento y la literatura muestra que la galactorrea secundaria a la administración de psicofármacos aparece dentro de los dos meses de iniciado el tratamiento[16]. Ante esta situación, se consideraron otras hipótesis relacionadas al inicio de relaciones sexuales, la estimulación mamaria y el uso de AHE, ya que los estrógenos, incluso en pequeñas cantidades como las presentes en anticonceptivos orales, pueden estimular la síntesis de prolactina[17]. Finalmente se planteó como posibilidad que la galactorrea estuviese asociada al tratamiento con AMPD. En 1979, Powell y Seymour publicaron que el 0,3% de mujeres adultas en tratamiento con AMPD presentaron galactorrea[18]. Posteriormente, otros autores publicaron trabajos en los que describieron una incidencia de 3,6% y una resolución espontánea de la galactorrea con y sin tratamiento[18,19].

Por otra parte, ante una paciente con galactorrea, una vez descartada la hiperprolactinemia, el manejo suele ser conservador. En caso de generar malestar, puede considerarse iniciar tratamiento con agonistas dopaminérgicos, pero teniendo en cuenta los antecedentes psiquiátricos de la paciente cuyo caso se está reportando esta opción comporta el riesgo de desencadenar nuevamente sintomatología psiquiátrica.

Referencias Bibliográficas

1. Shiva Kumar Y. Gosi, Garla VV. Galactorrhea [Internet]. Nih. gov. *StatPearls Publishing*; 2019. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537115/
2. Al-Chalabi M, Alsalman I. Physiology, prolactin [Internet]. National Library of Medicine. *StatPearls Publishing;* 2023. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829/
3. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecological Endocrinology*. 2015 Jul 3;31(7):506–10. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/10.3109/09513590.2015.1017810?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
4. Leung AKC, Pacaud D. Diagnosis and management of galactorrhea. *Am Fam Physician* [Internet]. 2004 Jan;70(3):543–50. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15317441/
5. Huang W, Molitch ME. Evaluation and management of galactorrhea. *Am Fam Physician*. 2012 Jun 1;85(11):1073-80. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22962879/
6. Bruehlman RD, Winters S, McKittrick C. Galactorrhea: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2022 Dec;106(6):695-700. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36521467/
7. Agarwal M, Das A, Singh S. Hyperprolactinemia with normal serum prolactin: Its clinical significance. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2010;3(2):111. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2970787/
8. Kwak WJ, Patel A, Haq F, Siddiqui F, Younis M, Raza S, Gholkar R. Antipsychotic-induced euprolactinemic galactorrhea in an adolescent girl: a case report. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(1). Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3357572/
9. Chavan B, Gulati P, Das S. Paroxetine-induced galactorrhea. *Indian Journal of Psychiatry*. 2014;56(4):393–3. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4279301/
10. Mushtaq S, Khan S, Patel H. Quetiapine-Induced Galactorrhea With Normal Prolactin Level in an Adult Female Patient. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*. 2012;14(2). Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3425456/
11. Omar HA, Zakharia RM, Kanungo S, Huff M, McClanahan K. Incidence of galactorrhea in young women using Depot-Medroxyprogesterone Acetate. *ScientificWorldJournal*. 2006 May 5;6:538-41. doi: 10.1100/tsw.2006.106. PMID: 16680366; PMCID: PMC5917274. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16680366/
12. Dissanayake H, Keerthisena S, Dematapitiya C, Katulanda P. Emotionally induced galactorrhoea in a non-lactating female--"Pseudo- Lactation"? *BMC Endocr Disord*. 2014 Dec 17;14:98. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1472-6823/14/98
13. MacFarlane IA, Rosin MD. Galactorrhoea following surgical procedures to the chest wall: the role of prolactin. *Postgraduate medical journal* [Internet]. 1980 Jan;56(651):23–5. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7189882/
14. Frantz AG. Prolactin. *N Engl J Med*. 1978 Jan 26;298(4):201-7. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/339087/
15. Alvarez-Payares JC, Bello-Simanca JD, De La Peña-Arrieta

EDJ, Agamez-Gomez JE, Garcia-Rueda JE, Rodriguez-Arrieta A, et al. Common Pitfalls in the Interpretation of Endocrine Tests. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 Sep 7;12. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8453144/

16. Glocker C, Grohmann R, Engel R, Seifert J, Bleich S, Stübner S, et al. Galactorrhea during antipsychotic treatment: results from AMSP, a drug surveillance program, between 1993 and 2015. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2021 Mar 25;271(8):1425-1435. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33768297/

17. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary*. 2008;11(2):209-18. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18404390/

18. Powell LC, Seymour RJ. Effects of depo-medroxyprogesterone acetate as a contraceptive agent. *Am J Obstet Gynecol*. 1971 May 1;110(1):36-41. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5573607/

19. Gongsakdi D, Rojanasakul A. Galactorrhea in DMPA users: incidence and clinical significance. *J Med Assoc Thai*. 1986 Jan;69(1):28-32. PMID: 2937870. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2937870/

Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar publicamente 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 los probióticos y prebióticos en el microbioma intestinal y la regulación hormonal

Impact of Probiotics and Prebiotics on Gut Microbiome and Hormonal Regulation

Basnet Jelina[1,2,3,4], Eissa Manar[1,2,3,4], Yanes Cardozo Licy[1,2,3,4,5], Romero Damian [1,2,3,4], Rezq Samar[1,2,3,4].

[1] Department of Pharmacology and Toxicology, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS 39216, USA.
[2] Mississippi Center of Excellence in Perinatal Research, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS 39216, USA.
[3] Women's Health Research Center, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS 39216, USA.
[4] Cardiovascular-Renal Research Center, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS 39216, USA.
[5] Department of Medicine, University of Mississippi Medical Center, 2500 N. State Street, Jackson, MS 39216, USA.

Citación: Basnet J, Eissa MA, Yanes Cardozo LL, Romero DG, Rezq S. Impact of Probiotics and Prebiotics on Gut Microbiome and Hormonal Regulation. Gastrointest. Disord. 2024, 6, 801–815. https://doi.org/10.3390/ gidisord6040056

Resumen

El microbioma intestinal desempeña un papel crucial en la salud humana al influir en diversas funciones fisiológicas a través de interacciones complejas con el sistema endocrino. Estas interacciones implican la producción de metabolitos, moléculas de señalización y comunicación directa con células endocrinas, que modulan la secreción y actividad hormonal. Como resultado, el microbioma puede ejercer efectos neuroendocrinos y contribuir a la regulación metabólica, la adiposidad y el control del apetito. Además, el microbioma intestinal influye en la salud reproductiva al alterar los niveles de hormonas sexuales como el estrógeno y la testosterona, contribuyendo potencialmente a condiciones como el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y el hipogonadismo. Dados estos roles, apuntar al microbioma intestinal ofrece a investigadores y médicos clínicos oportunidades novedosas para mejorar la salud y el bienestar general. Los probióticos, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, son microbios beneficiosos vivos que ayudan a mantener la salud intestinal equilibrando la microbiota. Los prebióticos, fibras no digeribles, nutren a estas bacterias beneficiosas, promoviendo su crecimiento y actividad. Cuando se combinan, los probióticos y los prebióticos forman simbióticos, que trabajan sinérgicamente para mejorar el equilibrio de la microbiota intestinal y mejorar la salud metabólica, inmunitaria y hormonal. Este enfoque integrado muestra un potencial prometedor para el manejo de condiciones relacionadas con desequilibrios hormonales, aunque se necesita más investigación para comprender completamente sus mecanismos específicos y su potencial terapéutico.

Palabras Clave: Disbiosis; Probióticos; Prebióticos; Simbióticos; Trastornos Hormonales.

Abstract

The gut microbiome plays a crucial role in human health by influencing various physiological functions through complex interactions with the endocrine system. These interactions involve the production of metabolites, signaling molecules, and direct communication with endocrine cells, which modulate hormone secretion and activity. As a result, the microbiome can exert neuroendocrine effects and contribute to metabolic regulation, adiposity, and appetite control. Additionally, the gut microbiome influences reproductive health by altering levels of sex hormones such as estrogen and testosterone, potentially contributing to conditions like polycystic ovary syndrome (PCOS) and hypogonadism. Given these roles, targeting the gut microbiome offers researchers and clinicians novel opportunities to improve overall health and well-being. Probiotics, such as Lactobacillus and Bifidobacterium, are live beneficial microbes that help maintain gut health by balancing the microbiota. Prebiotics, non-digestible fibers, nourish these beneficial bacteria, promoting their growth and activity. When combined, probiotics and prebiotics form synbiotics, which work synergistically to enhance the gut microbiota balance and improve metabolic, immune, and hormonal health. This integrated approach shows promising potential for managing conditions related to hormonal imbalances, though further research is needed to fully understand their specific mechanisms and therapeutic potential.

Key words: *Dysbiosis; Probiotics; Prebiotics; Synbiotics; Hormonal Disorders*

ANÁLISIS CRITICO

*Ricatti María Jimena[1]

[1] Universidad de Verona, Departamento de Neurociencia y Biomedicina, Verona, Italia.

*Correspondencia: mariajimena.ricatti@univr.it

En esta revisión publicada por Basnet *et al*. se abordan los mecanismos mediante los cuales la microbiota intestinal influye en la síntesis de las hormonas sexuales y su posible impacto en la salud reproductiva.

Uno de los principales aspectos de esta revisión radica en su visión integradora, donde se profundiza no solo en los mecanismos fisiopatológicos sino también el potencial terapéutico de los probióticos, prebióticos y simbióticos en diversos trastornos endocrinos.

Desde una perspectiva histórica, hasta fines del siglo pasado, el paradigma científico reduccionista influyó en la educación médica a tal punto que la microbiota intestinal no era considerada relevante en la fisiología humana, lo que se reflejaba en la falta de formación que existía al respecto.

La microbiota intestinal –o microbioma cuando nos referimos al material genético que contiene– es una comunidad de microorganismos que conforman un ecosistema. Allí cohabitan principalmente bacterias, hongos y algunos virus, tanto a nivel colónico como en distintas superficies epiteliales no digestivas.

Las investigaciones realizadas en las últimas décadas permitieron evidenciar múltiples funciones en las cuales la microbiota intestinal juega un rol clave, incluso en órganos como el cerebro[1].

Gracias a este paradigma emergente, hoy en día ya se ha integrado el concepto de holobionte, que implica la simbiosis funcional del huésped con el genoma de todos los microorganismos que este hospeda[2,3]. Esta simbiosis es única en cada huésped y origina un perfil o huella microbiológica irrepetible[4].

Su particularidad está determinada por factores genéticos, como las moléculas de adhesión que se expresan en las superficies epiteliales, que favorecen la colonización tisular por distintos microorganismos[5]. Adicionalmente, la microbiota intestinal está moldeada por los factores epigenéticos. Dentro de este grupo, el primer evento que contribuye al establecimiento de la microbiota es el momento del nacimiento. El parto por vía vaginal funciona como un mecanismo de inoculación por medio del cual el neonato, al tomar contacto con la microbiota materna, comienza a ser colonizado por microorganismos extrauterinos. A lo largo de la vida posnatal, la alimentación, la exposición a tratamientos antibióticos, el nivel de urbanización —que hace referencia a la mayor exposición y riqueza de microorganismos ambientales en zonas rurales versus zonas altamente urbanizadas— y otros factores que pueden modificar la diversidad de microorganismos de la microbiota humana[6].

Este conjunto de factores genéticos y epigenéticos causa que la microbiota humana sea una comunidad dinámica. Esto implica que puede modificar su composición incluso en unas pocas horas[7], lo que constituye una característica de gran relevancia, dado que los microorganismos que la integran influyen directamente en distintos procesos biológicos, tal como se menciona en la revisión.

Los estudios referidos en la revisión evidencian el papel de la microbiota intestinal en la regulación de los niveles de esteroides sexuales. Esto es posible porque los microorganismos de la microbiota intestinal, por medio de su acción metabólica, modulan la biodisponibilidad de los estrógenos a través del estroboloma, un conjunto de genes bacterianos que codifican enzimas como la β-glucuronidasa[8]. La revisión también menciona la participación del microbioma en el metabolismo de los andrógenos, especialmente en la regulación de la dihidrotestosterona (DHT)[9].

Un concepto que las personas autoras no mencionan en la revisión, pero que es de vital importancia en este contexto, es el de la eubiosis, que hace referencia al estado de equilibrio y diversidad óptima de la microbiota intestinal que favorece la salud del huésped[10]. La contracara de la eubiosis es la disbiosis, una alteración del equilibrio normal de la microbiota caracterizada por cambios en la población microbiana que derivan en una pérdida de diversidad microbiológica, ya sea por factores genéticos o epigenéticos[11]. A causa de este desbalance, no solo hay una proliferación de microorganismos potencialmente patógenos sino

también una pérdida de la funcionalidad brindada por la acción microbiana.

En el ámbito de la salud reproductiva, la disbiosis intestinal ha ganado atención por su potencial vínculo con patologías como el síndrome de ovario poliquístico y la infertilidad[12]. La disbiosis intestinal también puede inducir hipoestrogenemia, influyendo en la progresión de la endometriosis y su eventual transformación maligna[13]. La revisión también menciona la participación del microbioma en el metabolismo de andrógenos, especialmente en la regulación de la DHT, con posibles repercusiones clínicas en condiciones como el hipogonadismo masculino o la hiperandrogenemia femenina[14].

Este enfoque permite entender a la microbiota intestinal no solo en su función reguladora sino también como un posible blanco terapéutico para prevenir o tratar patologías asociadas. Las personas autoras no solo describen estos mecanismos sino que también presentan datos de estudios observacionales y experimentales que sugieren que la suplementación con probióticos puede modificar los niveles hormonales circulantes.

Un punto interesante que mencionan es la asociación entre estos suplementos y el yogur, con niveles más altos de estradiol en mujeres premenopáusicas, así como niveles más bajos de testosterona total en mujeres postmenopáusicas[15]. Aunque estos hallazgos son prometedores, hay que tener en cuenta que a la hora de analizarlos por su diseño experimental y su potencial terapéutico, un alimento como el yogur puede no ser equiparable a un probiótico comercial. Esto se debe a que desde 2001, el informe publicado por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, en conjunto con la Organización Mundial de la Salud[16], definió que para que un alimento sea considerado probiótico debe cumplir las siguientes condiciones: presentar una identificación taxonómica de sus microorganismos, ser seguro para el consumo humano, demostrar beneficios específicos para la salud en estudios clínicos, conservar su viabilidad en cantidades adecuadas de unidades formadoras de colonias durante su vida útil y mantener estabilidad funcional bajo condiciones industriales de producción y almacenamiento. Por otro lado, si bien un probiótico puede cumplir con todas estas características, hay que remarcar que está compuesto por una variedad limitada de microorganismos y, además, cuentan con una menor diversidad de bacterias y levaduras. Por el contrario, otros alimentos que no entrarían dentro de la clasificación de probióticos, pero que son muy abundantes en microorganismos vivos –como los alimentos fermentados– podrían aportar incluso una mayor biodiversidad a la microbiota intestinal respecto a un suplemento comercial.

En línea con el reconocimiento creciente del rol funcional de la microbiota intestinal, en la última década se ha propuesto incluir a los alimentos fermentados como parte regular de una alimentación saludable[17]. Este enfoque no solo surge de estudios que demuestran los efectos beneficiosos de estos alimentos sobre la diversidad y estabilidad microbiana, sino también de una perspectiva integradora en las guías alimentarias. Cada vez son más los países que han comenzado a actualizar sus recomendaciones nutricionales, reemplazando el modelo clásico de la pirámide por esquemas que incorporan explícitamente alimentos fermentados como parte de su dieta saludable. Se ha sugerido incluso que los alimentos fermentados merecen ser reconocidos como un grupo alimenticio propio, dada su capacidad para aportar microorganismos vivos que producen metabolitos bioactivos con efectos sobre el huésped.

Esta perspectiva funcional de la nutrición refuerza la idea de que el equilibrio del ecosistema intestinal puede –y debe– ser promovido desde las recomendaciones de alimentación cotidiana. Si bien esto puede parecer un abordaje novedoso, es importante reconocer que se trata de una práctica ancestral que ha sucedido a lo largo de la evolución humana, donde el consumo de alimentos fermentados era una parte fundamental de la dieta, incluso mucho antes de que existiera una comprensión científica de sus beneficios.

Además de los probióticos, que actualmente son exhaustivamente estudiados para implementarlos en distintos tratamientos, también hay que tener en cuenta el potencial de los prebióticos. Éstos son compuestos no digeribles -generalmente carbohidratos- que al ser fermentados selectivamente por la microbiota intestinal producen bioproductos. Estos pueden ser muy variables, y dentro de sus efectos estimulan el crecimiento y la actividad de bacterias beneficiosas del huésped. También existen los simbióticos, que son combinaciones de probióticos y prebióticos que pueden

funcionar de forma complementaria o sinérgica. Las personas autoras describen cómo esta estrategia puede potenciar los efectos beneficiosos sobre la microbiota y, por extensión, sobre los parámetros metabólicos y hormonales, aunque en la actualidad no hay resultados concluyentes al respecto. A los fines terapéuticos, también reconocen distintas limitaciones en la utilización de probióticos y prebióticos. Entre estos factores está la heterogeneidad metodológica de los estudios disponibles, la falta de ensayos clínicos controlados a gran escala y la necesidad de identificar cepas específicas con efectos hormonales diferenciados, punto este último que ha sido el foco de numerosos estudios. Sin embargo, es fundamental tener una perspectiva más amplia y considerar que los efectos metabólicos pueden no depender únicamente de la presencia de ciertos microorganismos sino de la compleja red de interacciones que se establece entre ellos.

La microbiota intestinal de cada individuo debe entenderse como un ecosistema único, dinámico y altamente interdependiente, donde la funcionalidad surge de la cooperación y cometabolismo entre múltiples especies. En concreto, la biodisponibilidad de hormonas sexuales no es estrictamente consecuencia de cepas específicas sino del balance de la microbiota intestinal, lo que exigirá integrar una perspectiva ecológica a la forma en que se interpretan y diseñan las futuras intervenciones terapéuticas.

Teniendo en cuenta este aspecto funcional clave, la inclusión del trasplante de microbiota fecal (TMF) es una terapia emergente muy prometedora. Aunque el TMF ya es una herramienta aprobada para la infección por *Clostridioides difficile*, actualmente su uso es limitado y su aplicación en trastornos hormonales aún requiere validación rigurosa.

Basnet J *et al.* también subrayan que la eficacia de las intervenciones mencionadas en la revisión depende del contexto individual a corto y largo plazo. Estas intervenciones terapéuticas podrían ser drásticamente afectadas por una dieta alta en azúcares y baja en fibras, por el uso de antibióticos, el estado inmunológico del paciente y la integridad de la mucosa intestinal, entre otros factores.

En conclusión, este trabajo científico promueve la visión de la microbiota como un blanco terapéutico potencial para modular ejes hormonales implicados en múltiples alteraciones metabólicas y reproductivas. Si bien aún no es posible implementar estos hallazgos en la práctica clínica cotidiana, la evidencia científica actual refuerza el paradigma emergente de la medicina integrativa y personalizada, en la que la modulación de la microbiota intestinal puede desempeñar un papel central en la prevención y tratamiento de trastornos endocrinos frecuentes y complejos.

Referencias bibliográficas

1 Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*. 2014;34(46):15490–6. doi:10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014.

2 Margulis L. Symbiosis as a source of evolutionary innovation: speciation and morphogenesis. In: Margulis L, Fester R, editors. Symbiogenesis and symbionticism. Cambridge (USA): *MIT Press*; 1991. p. 1–14.

3 Schnorr SL, Sankaranarayanan K, Lewis CM Jr, Warinner C. Insights into human evolution from ancient and contemporary microbiome studies. *Curr Opin Genet Dev*. 2016;41:14–26. doi:10.1016/j.gde.2016.07.003.

4 Franzosa EA, Huang K, Meadow JF, Gevers D, Lemon KP, Bohannan BJM, Huttenhower C. Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(22):E2930–8. doi:10.1073/pnas.1423854112.

5 Pedersen RM, Grønnemose RB, Stærk K, Asferg CA, Andersen TB, Kolmos HJ, *et al*. A method for quantification of epithelium colonization capacity by pathogenic bacteria. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:16. doi:10.3389/fcimb.2018.00016.

6 Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. *Front Microbiol*. 2017;8:1162. doi:10.3389/fmicb.2017.01162.

7 Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab*. 2014;20(6):1006–17. doi:10.1016/j.cmet.2014.11.008.

8 Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45–53. doi:10.1016/j.maturitas.2017.06.025.

9 Colldén H, Landin A, Wallenius V, Elebring E, Fändriks L, Nilsson ME, et al. The gut microbiota is a major regulator of androgen metabolism in intestinal contents. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;317(6):E1182–92. doi:10.1152/ajpendo.00338.2019.

10 Zawodsky L. Eubiose - Dysbiose [Eubiosis - dysbiosis]. *Wien Med Wochenschr*. 1966;116(49):1089–92.

11 Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, Mancini C, *et al*. Eubiosis and dysbiosis: the two

sides of the microbiota. *New Microbiol.* 2016 Jan;39(1):1-12. PMID: 26922981.

12 Elkafas H, Walls M, Al-Hendy A, Ismail N. Gut and genital tract microbiomes: dysbiosis and link to gynecological disorders. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1059825. doi:10.3389/fcimb.2022.1059825.

13 Ukrainets RV, Korneva YS, Dorosevich AE. Abnormal gut microbiota-induced hypoestrogenemia as a possible risk factor for malignancy in endometrioid heterotopia. *Arkh Patol.* 2020;82(2):57–61. Russian. doi:10.17116/patol20208202157.

14 Colldén H, Landin A, Wallenius V, Elebring E, Fändriks L, Nilsson ME, *et al.* The gut microbiota is a major regulator of androgen metabolism in intestinal contents. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;317(6):E1182–92. doi:10.1152/ajpendo.00338.2019.

15 Zou S, Yang X, Li N, Wang H, Gui J, Li J. Association of probiotic ingestion with serum sex steroid hormones among pre- and postmenopausal women from the NHANES, 2013–2016. *PLoS One.* 2023;18(11):e0294436. doi:10.1371/journal.pone.0294436.

16 FAO/WHO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Córdoba (Argentina): FAO/WHO; 2001 [Disponible en: https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/382476b3-4d54-4175-803f-2f26f3526256/content]

17 Chilton SN, Burton JP, Reid G. Inclusion of fermented foods in food guides around the world. *Nutrients.* 2015;7(1):390–404. doi:10.3390/nu7010390.

Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar publicamente 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 CRITICO

*Soledad Andersen[1]

[1] Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Correspondencia: sol.andersen@gmail.com

En el presente trabajo de Basnet J *et al*., destacan de manera enfática la asociación existente entre la microbiota —entendida como el conjunto de microorganismos que habitan principalmente el colon— y diversos procesos relacionados con el metabolismo y la funcionalidad hormonal. Asimismo, se analiza el papel fundamental del microbioma, definido como el conjunto del material genético de la microbiota en la regulación del metabolismo hormonal a través de la síntesis y actividad enzimática llevada a cabo por estos microorganismos[1].

Se estima que la microbiota intestinal humana está compuesta por aproximadamente 100 billones (10^{14}) de células microbianas. A nivel genético, este conjunto alberga cerca de 3,3 millones de genes microbianos, lo que representa una dotación genética unas 150 veces superior a la del genoma humano, que contiene aproximadamente 20 000 genes. La diversidad bacteriana en el intestino humano incluye más de 1 000 especies, aunque predomina la presencia de dos grandes grupos: Firmicutes y Bacteroidetes (bifidobacterias), los cuales representan más del 90% de la comunidad microbiana total. El resto está conformado por grupos minoritarios, tales como proteobacterias, actinobacterias, fusobacterias y verrucomicrobias[2,3].

El microbioma se caracteriza por ser altamente dinámico y susceptible a la influencia de múltiples factores, entre los que destacan el entorno ambiental (ecosistema, hábitos alimentarios, niveles de contaminación) y el estilo de vida. Estas variables generan diferencias significativas en la composición bacteriana incluso entre individuos que residen en diferentes regiones geográficas de un mismo país. Se ha estimado que solo entre el 30% y el 37% de la composición del microbioma es heredada genéticamente, es decir, determinada por los genes transmitidos por los progenitores[4]. Esto explica por qué los miembros de una misma familia suelen compartir similitudes en su microbiota. No obstante, el porcentaje restante —entre el 63% y el 70%— está influenciado por factores modificables, como el tipo de alimentación, la vía del nacimiento (parto vaginal versus cesárea), el uso de antibióticos y otras condiciones ambientales[5].

Diversos componentes bioactivos, como los probióticos, los prebióticos y los polifenoles, han demostrado tener efectos beneficiosos en la composición y diversidad de la microbiota intestinal. Estas sustancias contribuyen al equilibrio microbiano y pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de distintas enfermedades.

Está ampliamente documentada la relación entre el desequilibrio de la microbiota intestinal, también conocido como disbiosis, y la asociación con múltiples patologías en el ser humano.

La microbiota intestinal puede influir en el comportamiento del huésped modulando neurohormonas como la serotonina, la dopamina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), así como hormonas del estrés como el cortisol[6].

Más recientemente, la investigación científica ha comenzado a explorar de forma más profunda la asociación entre la disbiosis y diversas condiciones de salud mental, entre ellas condiciones de neurodivergencia incluyendo el trastorno del espectro autista, así como otras enfermedades de origen sistémico[7].

Desde la perspectiva genética, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han comenzado a esclarecer las complejas interacciones entre el genoma humano y la microbiota, así como su influencia conjunta en la salud. Estos estudios se basan en el análisis de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), que representan variaciones comunes en la secuencia del ADN, en las cuales un único nucleótido (A, T, C o G) es sustituido por otro en una posición específica del genoma. Algunos SNPs se han asociado estrechamente con la abundancia de bifidobacterias en el tracto intestinal[8]. Un ejemplo notable es el polimorfismo CC en los genes **APOA5** y **MCM6**, los cuales se han vinculado con una menor concentración de bifidobacterias, lo que sugiere un posible mecanismo genético heredado de regulación de la composición microbiana[9].

El gen **FUT2** constituye otro ejemplo relevante. Este gen codifica una enzima conocida como fucosiltransferasa-2 cuya función principal es determinar si ciertos oligosacáridos (estructuras asociadas a los grupos sanguíneos) se expresan en los fluidos corporales, como la saliva o la mucosa intestinal. La actividad de esta enzima está estrechamente relacionada con la cantidad de bifidobacterias que una persona puede albergar en su organismo, y también con una mayor incidencia de diabetes tipo 1 en la infancia[10].

Por otra parte, el gen SLC39A8, perteneciente a una familia de transportadores de zinc localizados en la membrana plasmática celular, desempeña un papel esencial en la regulación del zinc, un mineral fundamental para el funcionamiento adecuado del sistema inmunológico. La deficiencia de zinc ha sido relacionada con una disminución en la cantidad y eficacia de las células T, componentes críticos de la inmunidad adaptativa. Variantes genéticas de este gen (CT, TC y TT) se han vinculado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn, así como sobrepeso u obesidad[11,12].

Otro concepto emergente y en creciente investigación es el de la permeabilidad intestinal, que se refiere a la disminución de la capacidad intrínseca de la barrera intestinal para restringir el paso de toxinas, microorganismos y sustancias potencialmente dañinas desde el lumen intestinal hacia el torrente sanguíneo. Esta disfunción ha sido implicada en una variedad de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. En este contexto, se han identificado polimorfismos genéticos en genes clave que contribuyen al control de la permeabilidad intestinal. Un ejemplo notable es el gen NOD2, que ha sido fuertemente vinculado con la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn y otras condiciones inflamatorias intestinales[13,14].

Cabe destacar, que muchos de estos SNPs anteriormente descritos están incluidos en múltiples perfiles genéticos de nutrigenética y predisposición a enfermedades que actualmente se ofrecen en laboratorios de genética a la población general.

En síntesis, la interrelación entre la microbiota intestinal y el metabolismo humano constituye un eje fundamental en la comprensión de múltiples procesos fisiológicos, inmunológicos y hormonales. La evidencia científica demuestra que la microbiota no solo participa activamente en la homeostasis metabólica sino que su desequilibrio —conocido como disbiosis— puede tener consecuencias directas sobre la salud física y mental del individuo. Factores genéticos, ambientales y dietéticos configuran una red compleja de influencias que determinan la composición microbiana y, por ende, su funcionalidad. De manera particular, los avances en genómica y los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han permitido identificar variantes genéticas asociadas a alteraciones en la microbiota, la permeabilidad intestinal y la predisposición a enfermedades crónicas como la diabetes tipo 1, la enfermedad de Crohn y trastornos del neurodesarrollo. En este contexto, la comprensión integral del microbioma y sus moduladores representa una prometedora vía para el desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas y preventivas en medicina de precisión.

Referencias bibliográficas

1. Kho ZY, Lal SK.The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. Front. *Microbiol.*, 2018; 9:1835. doi: 10.3389/fmicb.2018.01835
2. Human Microbiome Project Consortium.. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012; 486(7402): 207–214. https://doi.org/10.1038/nature11234
3. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J,* 2017; 474 (11): 1823–1836. https://doi.org/10.1042/BCJ20160510
4. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, 2018; 24 (4): 392–400. https://doi.org/10.1038/nm.4517
5. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, *et al*. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*, 2018; 555(7695): 210–215. https://doi.org/10.1038/nature25973
6. Mehta I, Juneja K, Nimmakayala T, Bansal L, Pulekar S, Duggineni D, *et al*. Gut Microbiota and Mental Health: A Comprehensive Review of Gut-Brain Interactions in Mood Disorders. *Cureus*, 2025; Mar 30;17(3): e81447. doi:10.7759/cureus.81447. PMID: 40303511; PMCID: PMC12038870.
7. Ortega MA, Álvarez-Mon MA, García-Montero C, Fraile Martínez Ó, Monserrat J, Martínez-Rosa L, *et al*. Microbiota–gut–brain axis mechanisms in the complex network of bipolar disorders: potential clinical implications and translational opportunities. *Mol Psychiatry,* 2023; 28:2645–2673. https://doi.org/10.1038/s41380-023-01964-w

8 Lim MY, You HJ, Yoon HS, Kwon B, Lee JY, Lee S, *et al*. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome. *Gut*. 2017 Jun;66(6):1031-1038. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311326. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27053630.

9 Ortega-Vega EL, Guzmán-Castañeda SJ, Campo O, Velásquez-Mejía EP, de la Cuesta-Zuluaga J, Bedoya G, *et al*. Variants in genes of innate immunity, appetite control and energy metabolism are associated with host cardiometabolic health and gut microbiota composition. *Gut Microbes*, 2020 May 3;11(3):556-568. doi: 10.1080/19490976.2019.1619440. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31154934; PMCID: PMC7524339.

10 Giampaoli O, Conta G, Calvani R, Miccheli A. Can the FUT2 Non-secretor Phenotype Associated With Gut Microbiota Increase the Children Susceptibility for Type 1 Diabetes? A Mini Review. *Front Nutr.* 2020 Dec 23;7:606171. doi: 10.3389/fnut.2020.606171. PMID: 33425974; PMCID: PMC7785815.

11 Nakata T, Creasey EA, Kadoki M, Lin H, Selig MK, Yao J, *et al*. A missense variant in SLC39A8 confers risk for Crohn's disease by disrupting manganese homeostasis and intestinal barrier integrity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020; Nov 17;117(46):28930-28938. doi: 10.1073/pnas.2014742117. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33139556; PMCID: PMC7682327.

12 Li D, Achkar JP, Haritunians T, Jacobs JP, Hui KY, D'Amato M, *et al*. A Pleiotropic Missense Variant in SLC39A8 Is Associated With Crohn's Disease and Human Gut Microbiome Composition. *Gastroenterology*, 2016 Oct;151(4):724-32. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.051. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27492617; PMCID: PMC5037008.

13 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, *et al*. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001; May 31;411(6837):599-603. doi: 10.1038/35079107. PMID: 11385576.

14 Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, *et al*. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001; May 31;411(6837):603-6. doi: 10.1038/35079114. PMID: 11385577.

Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar publicamente 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

Ethopil®

CLORURO DE DECUALINIO 10 MG

ÓVULOS VAGINALES

A
GRADO DE RECOMENDACIÓN

Sin T.A.C.C.

6 ÓVULOS VAGINALES

1er. tratamiento tópico NO antibiótico y de amplio espectro

- Tratamiento de **elección** de la **vaginosis bacteriana** durante el **embarazo**
  - Seguro tanto para la **mujer embarazada** como para el **feto**
  - Puede administrarse durante la **lactancia**
  - **4 estudios clínicos** con **181** pacientes embarazadas
- Actividad antimicrobiana de **espectro más amplio** que los ATB
- **Ausencia de resistencias** adquiridas
- Mejor recuperación del **pH vaginal** y de la **microbiota** vs. ATB
- Tendencia a **menor tasa de candidiasis vulvovaginal** (CVV) postratamiento vs. ATB

*Su amplio espectro de acción lo hace apropiado para el tratamiento de **infecciones vaginales mixtas** y en casos de **diagnósticos dudosos***

Salud Femenina

CASASCO

hro human reproduction open eshre

Notificación de defectos congénitos y uso de didrogesterona: Un análisis de desproporcionalidad a partir de la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (VigiBase)

Birth defects reporting and the use of dydrogesterone: a disproportionality analysis from the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase)

Henry A[1], Santulli P[1], Bourdon M[1], Maignien C[1], Chapron C[1], Treluyer JM[1], Guibourdenche J[1], Chouchana L[1].

[1] Hum Reprod Open. 2025 Jan 2;2025(1):hoae072. doi: 10.1093/hropen/hoae072. PMID: 39807112; PMCID: PMC11726828.

ABSTRACT STUDY QUESTION:
Is there an association between dydrogesterone exposure during early pregnancy and the reporting of birth defects?

SUMMARY ANSWER:
This observational analysis based on global safety data showed an increased reporting of birth defects, mainly hypospadias and congenital heart defects (CHD), in pregnancies exposed to dydrogesterone, especially when comparing to progesterone.

WHAT IS KNOWN ALREADY:
Intravaginal administration of progesterone is the standard of care to overcome luteal phase proges terone deficiency induced by ovarian stimulation in ART. In recent years, randomized controlled clinical trials demonstrated that oral dydrogesterone was non-inferior for pregnancy rate at 12weeks of gestation and could be an alternative to micronized vaginal progesterone. Safety profiles in both mother and child were similar. However, concerns have been raised regarding an association be tween dydrogesterone usage during early pregnancy and CHD in offspring.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION:
We performed a disproportionality analysis, also called case–non-case study, similar in concept to case–control studies, using the WHO global safety database, VigiBase. The study cohort consisted of individual pregnancy-related safety reports, using the ad hoc standardized query (SMQ 'Pregnancy and neonatal topics'). Cases of birth defects consisted of safety reports containing terms related to the 'congenital, familial and genetic disorders' System Organ Class from the Medical Dictionary for Regulatory Activities. Non-cases consisted of safety reports containing any other adverse event, in pregnancy-related safety reports.

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS:
Considering reports since database inception to 31 December 2021, we first com pared the reporting of birth defects with dydrogesterone to that of any other drug on the database, then to any other drug used for ART. Secondly, we performed a comparison on the reporting of birth defects for dydrogesterone with progesterone. Results are pre sented as reporting odds ratio (ROR) and their 95% CI. For each comparison, two sensitivity analyses were performed. Finally, a case-by-case review was performed to further characterize major birth defects and sort anomalies according to classification of EUROCAT.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE:
Study cohort consisted of 362183 safety reports in pregnant women, among which 50653 reports were related to the use of drugs for ART, including 145

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva Vol. XXXII N°2 Julio - diciembre de 2025: 58-60 - ISSN 2469-0252 (en línea)

with dydrogesterone and 1222 with progesterone. Of these, 374 (0.7%) were cases of birth defects: 60 with dydrogesterone and 141 with progesterone, including 48 and 92 cases compatible with ma jor birth defect cases according to EUROCAT classification, respectively. Major birth defects reported with dydrogesterone were mainly genital defects such as hypospadias and CHD. A significantly higher disproportionate reporting of birth defects was found with dydrogesterone when compared to any other drug (ROR 5.4, 95% CI [3.9–7.5]), to any other ART drug (ROR 6.0, 95% CI [4.2–8.5]), and to progesterone (ROR 5.4, 95% CI [3.7–7.9]). Sensitivity analyses found consistent results.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION:
First, under-reporting, being inherent to pharmacovigilance systems, impedes the mea surement of the incidence of adverse drug reactions and can limit the sensitivity of signal detection. Second, drug causality, not be ing the same for all cases, is challenging for such events and requires further assessment. However, sensitivity analyses showed con sistent results.

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS:
This possible safety signal emphasizes the need for further investigation regarding the fetal safety profile of dydrogesterone

---

RESUMEN

Pregunta de estudio
¿Existe una asociación entre la exposición a la didrogesterona durante el embarazo temprano y la notificación de defectos congénitos?

Respuesta resumida
Este análisis observacional basado en datos de seguridad global mostró un aumento en los informes de defectos congénitos, principalmente hipospadias y defectos cardíacos congénitos en embarazos expuestos a didrogesterona, especialmente en comparación con progesterona.

Lo que ya se sabe
La administración intravaginal de progesterona es el tratamiento de referencia para superar la deficiencia de progesterona en la fase lútea inducida por la estimulación ovárica en las técnicas de reproducción asistida (TRA). En los últimos años, ensayos clínicos controlados aleatorizados demostraron que la didrogesterona oral no fue inferior en la tasa de embarazo a las 12 semanas de gestación y podría ser una alternativa a la progesterona vaginal micronizada. Los perfiles de seguridad tanto en la madre como en el feto fueron similares. Sin embargo, se ha planteado la preocupación sobre la asociación entre el uso de didrogesterona durante las primeras etapas del embarazo y la cardiopatía congénita (CC) en la descendencia.

Diseño, tamaño y duración del estudio
Se realizó un análisis de desproporcionalidad, también denominado estudio de casos y no casos, similar en concepto a los estudios de casos y controles, utilizando la base de datos global de seguridad de la Organización Mundial de la Salud (OMS), VigiBase. La cohorte del estudio consistió en informes de seguridad individuales relacionados con el embarazo, utilizando la consulta estandarizada *ad hoc* (SMQ «Temas de embarazo y neonatal»). Los casos de defectos congénitos consistieron en informes de seguridad que contenían términos relacionados con la clasificación de órganos y sistemas «trastornos congénitos, familiares y genéticos» del *Diccionario Médico para Actividades Regulatorias*. Los no casos consistieron en informes de seguridad que contenían cualquier otro evento adverso, incluido en informes de seguridad relacionados con el embarazo.

Participantes/materiales, escenario, métodos
Considerando los informes desde el inicio de la base de datos hasta el 31 de diciembre de 2021, primero comparamos la notificación de defectos congénitos con didrogesterona con la de cualquier otro fármaco de la base de datos y, posteriormente, con la de cualquier otro fármaco utilizado para la TRA. En segundo lugar, comparamos la notificación de defectos congénitos con didrogesterona con la de progesterona. Los resultados se presentan como *odds ratio* (ROR) de notificación y su IC del 95%. Para cada comparación se realizaron dos análisis de sensibilidad. Finalmente, se realizó una revisión caso por caso para caracterizar con mayor precisión los principales defectos congénitos y clasificar las anomalías según la clasificación EUROCAT.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva Vol. XXXII N°2 Julio - diciembre de 2025: 58-60 - ISSN 2469-0252 (en línea)

Principales resultados y el papel del azar

La cohorte del estudio consistió en 362 183 informes de seguridad en embarazadas, de los cuales 50 653 se relacionaron con el uso de fármacos para TAR, incluyendo 145 con didrogesterona y 1222 con progesterona. De estos, 374 (0,7 %) fueron casos de defectos congénitos: 60 con didrogesterona y 141 con progesterona, incluyendo 48 y 92 casos compatibles con defectos congénitos mayores según la clasificación EUROCAT, respectivamente. Los defectos congénitos mayores notificados con didrogesterona fueron principalmente defectos genitales, como hipospadias y cardiopatía congénita (CC). Se observó una notificación desproporcionadamente significativa de defectos congénitos con didrogesterona en comparación con cualquier otro fármaco (ROR: 5,4; IC del 95 % [3,9-7,5]), con cualquier otro fármaco de TRA (ROR: 6,0; IC del 95 % [4,2-8,5]) y con progesterona (ROR: 5,4; IC del 95 % [3,7-7,9]). Los análisis de sensibilidad arrojaron resultados consistentes.

Limitaciones, razones para la precaución

En primer lugar, la subnotificación, inherente a los sistemas de farmacovigilancia, dificulta la medición de la incidencia de reacciones adversas a medicamentos y puede limitar la sensibilidad de la detección de señales. En segundo lugar, la causalidad de los medicamentos, al no ser la misma en todos los casos, plantea un desafío para estos eventos y requiere una evaluación más exhaustiva. Sin embargo, los análisis de sensibilidad mostraron resultados consistentes.

Implicaciones más amplias de los hallazgos

Esta posible señal de seguridad enfatiza la necesidad de más investigaciones sobre el perfil de seguridad fetal de la didrogesterona.

¿Qué significa esto para los pacientes?

Este estudio analiza si los efectos secundarios notificados con la didrogesterona, un fármaco utilizado para prevenir abortos espontáneos tempranos, especialmente en técnicas de reproducción asistida, presentan una cantidad significativa de defectos congénitos. Este estudio revisó los datos notificados por pacientes o profesionales sanitarios a los sistemas de farmacovigilancia a nivel mundial, utilizando la base de datos de seguridad gestionada por la OMS. Se observó que, estadísticamente, los defectos congénitos se notifican más con la didrogesterona que con otros fármacos utilizados en técnicas de reproducción asistida, incluida la progesterona. Los resultados deben interpretarse con cautela, ya que la metodología del estudio no permite establecer una relación causal y se necesita más investigación.

Financiación del estudio/intereses en competencia

Este estudio no recibió financiación. Ninguno de los autores tiene relaciones financieras ni personales con otras personas u organizaciones que pudieran influir en el diseño, la realización o la presentación de este trabajo.

Número de registro del ensayo:

No aplica

Palabras clave:

Defectos Congénitos; Didrogesterona; Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), Seguridad de las TRA; Cardiopatía Congénita; Hipospadias; Seguridad de los Medicamentos.las TRA, cardiopatía congénita, hipospadias, seguridad de los medicamentos.

Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar publicamente 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.

REVISTA SAEGRE
www.revistasaegre.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.saegre.org.ar – saegre@saegre.org.ar

SAEGRE

REVISTA SAEGRE

Entidad editora

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva