

CONFERENCIAS

IV CONGRESO ARGENTINO DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA: CRONOBIOLOGÍA DE LA MUJER DEL SIGLO XXI

DOMINGO 18 DE ABRIL DE 2004

EL GENOMA HUMANO: UN ROMPECABEZAS PARA ARMAR. JUAN CARLOS CALVO

El año pasado, 2003, asistimos a una fiesta de cumpleaños: el 50 aniversario de la descripción de la molécula de ADN por Watson y Crick. Ese día cambió nuestra vida, como pocos descubrimientos lograron hacerlo. Desde ese momento se abrió la posibilidad de, no solo conocer la información genética, sino también modificarla. La vida ya no sería la misma. Y un par de años atrás, 2001, el "libro de la vida" como conocemos al genoma humano, sería descifrado y, con él alcanzaríamos el conocimiento de nuestra información más íntima: los genes.

Sin embargo, lo que en ese momento pareció ser la culminación de un proceso científico-tecnológico casi sin precedentes, no fue sino el principio de la era que vivimos en la actualidad: la proteómica, es decir la genómica funcional.

Porque lo que descansa en nuestros genes, no es sino el germen de quienes realizan el verdadero trabajo en nuestras células: las proteínas. Y es el conjunto de proteínas y, más aún, la interacción entre ellas, lo que mantiene el metabolismo celular y permite la comunicación a distintos niveles del organismo.

El conocimiento del genoma y de sus productos, del plegamiento proteico en el espacio que define la función que esa proteína cumpla y cómo la cumpla, sumado a la elucidación de la forma en que cada molécula interactúa con sus ligandos específicos es lo que, en un futuro, permitirá llegar a una "medicina personalizada", en la que cada persona reciba el fármaco que le corresponde, según su constitución genómica-proteómica, asegurando la respuesta adecuada.

El conocimiento más íntimo del material genético ha permitido encontrar otros niveles de información nucleica, no ya basados en el ADN, sino en el ARN como molécula de información y de control. Así se podrán diseñar moléculas de ARN, ribozimas, con actividad catalítica que sean capaces de controlar la expresión de ARN mensajeros. Así se posibilitará el tratamiento de ciertas enfermedades genéticas mediante técnicas de terapia génica.

La combinación de material genético entre especies, generando individuos transgénicos ya es posible. La anulación o sobreexpresión de genes es casi moneda corriente. La clonación animal y, ahora, humana ya se ha realizado. La manipulación de la información genética llegará a ser una herramienta más de la Química Biológica y la Biología Molecular, como tantas otras de uso corriente y que, en su momento, revolucionaron la manera en que se estudiaron los procesos celulares.

Pero, así también se ampliarán las posibilidades de abusar de esta información y de la tecnología que acompaña, en utilizaciones que pueden acercarse a la discriminación y a la eugenesia.

El futuro puede presentarse muy promisorio o muy tenebroso. La tecnología y la información están disponibles para quien quiera utilizarlas.

Quedará en la ética individual y colectiva el decidir cómo y con qué fines hacer uso de las mismas.

Speaker Richard S. Legro

Title: Achieving Pregnancy in PCOS- Role of Improving Insulin Sensitivity

We are currently at the dawn of a new era in the management of infertility due to anovulation in PCOS, changing from one involving stimulation of the ovaries to one that improves insulin sensitivity. Multiple studies have shown that improving insulin sensitivity, be it from lifestyle modifications or from pharmacologic intervention can result in lowered circulating androgens (primarily mediated through increased sex hormone binding globulin and less bioavailable androgen rather than decreased total testosterone), spontaneous ovulation, and spontaneous pregnancy. The gold standard for improving insulin sensitivity in obese PCOS women should be weight loss, diet, and exercise. Unfortunately there are no effective medical treatments that result in permanent weight loss (bariatric surgery may be the best long term option) and it is estimated that 90-95% of patients who experience a weight decrease will relapse. Multiple studies in PCOS women have shown that weight loss can improve the fundamental aspects of the endocrine syndrome of PCOS: lower circulating androgen levels and cause spontaneous resumption of menses. These changes have been reported with a weight loss as small as 5% of the initial weight. There has unfortunately been few studies on the effect of exercise alone on insulin action in PCOS women. It is reasonable to assume that exercise would have the same beneficial effects in PCOS women as women with type 2 diabetes. Studies of pharmacologic insulin-sensitizing agents in PCOS have been performed with metformin, thiazolidinediones (primarily troglitazone which has been removed from the world-wide market due to hepatotoxicity), and newer experimental agents such as d-*chiro*-inositol which are not yet commercially available. Newer thiazolidinediones such as rosiglitazone and pioglitazone appear to be safer in terms of hepatotoxicity, but are also associated with embryotoxicity in animal studies (Both are pregnancy category C) and little has appeared on their effects in PCOS women. Studies of longer duration with metformin in PCOS, suggest long term improvement in ovulatory function in about half of the patients. None of these agents have official indications for the treatment of PCOS or for related symptoms such as anovulation, hirsutism, or acne. Recently it has been recommended to treat recurrent pregnancy loss in women with PCOS with insulin sensitizers, or to even use them prophylactically. There are unfortunately no well designed studies to support this claim.

CONFERENCIAS

LUNES 19 DE ABRIL DE 2004

ANTICONCEPCION HORMONAL EN EL SIGLO XXI

Dr. Luis Bahamondes

Unidad de Reproducción Humana, Departamento de Tocoginecología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brasil

La anticoncepción hormonal fue introducida en el mercado mundial en la década del 60 y a partir del desarrollo de la primera píldora anticonceptiva combinada fueron desarrollados inyectables de progestágenos, combinados, implantes subdérmicos, sistemas intrauterinos liberadores de hormonas, anillos vaginales y adhesivos transdérmicos.

La mayoría de los métodos anticonceptivos de las décadas pasadas eran métodos combinados que utilizaban estrógenos y progestágenos. Sin embargo, hubo un avance importante en la introducción y comercialización de métodos que contienen solamente progestágenos como los inyectable trimestrales, implantes y sistemas intrauterinos. Como los estrógenos fueron acusados de ser los mayores causadores de problemas para la salud de las mujeres, como tromboembolismo venoso y embolia pulmonar, los métodos de sólo progestágenos son el presente y al mismo tiempo el futuro de la anticoncepción.

Mas, a pesar de los beneficios de estos nuevos métodos, ellos al mismo tiempo provocan cambios profundos en el patrón de sangrado, principalmente sangrado irregular o amenorrea. Para el primer problema, sobretodo en usuarias de implantes, un gran esfuerzo se está haciendo para controlar los sangrados irregulares, mas hasta ahora no se ha obtenido éxito. En relación a la amenorrea inducida, si bien en los Estados Unidos y Europa esto ha sido presentado como una ventaja, en Latino América ha sido una causa frecuente de discontinuación, ya que la mujer Latinoamericana no acepta tan libremente esta alteración.

La anticoncepción que se avecina, es aquella con nuevos progestágenos como drospirinona y muy bajas dosis de estrógenos como 10 y 20 microgramos de etinil estradiol, así como nuevas vías de administración de los métodos tanto combinados como sólo de progestágenos, como los inyectables, sistemas intrauterinos, implantes subdérmicos, anillos vaginales o adhesivos. Sin embargo, la tecnología anticonceptiva sola no tendrá ningún beneficio para las mujeres, si no son entendidos cuales son los mecanismos de uso o discontinuación de los métodos y si no son hechos esfuerzos para mejorar el acceso de millones de mujeres a los diferentes métodos anticonceptivos.

CONFERENCIAS

MARTES 20 DE ABRIL DE 2004

HYPOTHALAMIC AMENORRHEA IN THE SETTING OF EXERCISE AND DIETING. MICHELLE WARREN

Exercise and dieting are known to cause suppression of the Hypothalamic–Pituitary Ovarian axis by suppression of the GnRH pulses and interruption of menstrual cyclicity. The problem can be manifest as primary or secondary amenorrhea, or the development of inadequate luteal phases. The clinical problem is reversible but can result in permanent dysfunction in severe cases such as the syndrome of anorexia nervosa. The underlying causal etiology is thought to be a chronic inadequate caloric intake which does not meet caloric demands, aggravated by low weight in some cases.

The clinical syndrome will be reviewed as well as the medical complications including the effects on reproduction and bone. The controversies regarding treatment options will be reviewed including the effects of nutritional rehabilitation, use of hormone replacement therapy, oral contraceptives, and the recent use of IGF1.

MARCADORES OSEOS: UNA NUEVA HISTORIA

DR. LUIS DANCKERS. PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD PERUANA DEL CLIMATERIO

Los Marcadores óseos sus sustancias que se encuentran en la sangre y en la orina y son producidas o liberadas durante la renovación ósea. Debemos de recordar que son dos tipos de enzimas a) Proteínas liberadas por los osteoblastos o los osteoclastos. b) Sustancias producidas durante la formación o destrucción del Colágeno tipo 1 que es la principal proteína de la matriz ósea.

Clínicamente hablando los marcadores de formación expresan la actividad de los osteoblastos y los de resorción nos hablan de la actividad de los osteoclastos. No debemos de olvidar que algunos marcadores pueden reflejar en parte actividad de una y otra forma y que otros tejidos, además de los huesos otros tejidos lo pueden producir, tal como hígado, placenta intestino, piel, riñón, sangre, etc.

El aumento en la producción de estas sustancias nos puede servir para predecir la pérdida ósea (1), es decir un incremento en el recambio óseo está estrictamente relacionado con un incremento de la pérdida ósea.

No hay que olvidarse que el hueso no es un tejido inerte, sino muy por el contrario mantiene una gran actividad y son los marcadores óseos los responsables en alguna medida de cuantificar esa actividad (2); pero hay que hacer desde ya hincapié que no sirven para el diagnóstico de osteoporosis sino para el monitoreo terapéutico a corto plazo

¿ Cuáles son esos marcadores óseos?

Formación:

a) Fosfatasa Alcalina (FA)Total y Fosfatasa Alcalina Osea (FAO)

Interviene en la formación ósea y en la mineralización Proviene en un 50% del hígado y el otro 50% del hueso. Se pueden distinguir por inmunoensayo.

b) Osteocalcina (OC)

Es una proteína con una gran afinidad por el calcio. Al formarse, una parte se va aloja en el hueso y otra se pasa a la sangre, por esto último es que se ve la actividad osteoblástica.

c) Propéptidos amino y carboxiterminal del procolágeno 1 (P1NP) (P1PC)

Los osteoblastos son productores del colágeno, siendo sintetizada a partir de una sustancia llamada procolágeno. Al ser liberado el procolágeno este se fragmenta en dos, por un lado es liberado el colágeno y por otro lado una molécula que tiene dos extremos siendo de un lado radical amino y del otro el radical carboxilo. Quiere decir que la actividad del osteoblasto nos dirá si hay o no mayor formación de colágeno y de procolágeno, los cuales son medidores de la actividad osteoblástica en el suero.

Resorción:

En su mayoría son productos de la degradación de la molécula de colágeno.

a) Hidroxirolina (HYP)

Este es un aminoácido de la destrucción del colágeno, sea óseo o no, por lo que es bastante inespecífico y es importante tener una dieta especial pues este también mide el colágeno de la dieta. Se mide en orina. Es de poca utilidad.

b) Puentes de piridolina y deoxipiridolina (puentes piridínicos)

La piridolina (Pid) y la deoxipiridolina (Dpid) son puentes entre las regiones terminales del colágeno, quiere decir que cuando se degrada el colágeno estos puentes se liberan y al medirse nos dirán un índice de resorción. Son más específicos que la HYP pues no interviene la dieta y son pocos los tejidos fuera de los huesos que lo tienen. La Pid se halla también en cartílago, ligamentos y vasos. La Dpid en la dentina. Se mide en orina

c) Péptidos terminales o telopéptidos del colágeno.

Son partes o extremos de la molécula de colágeno. Son los mejores marcadores de resorción ósea y se miden en la orina y sangre.

d) Fosfatasa ácida resistente al tartrato (FART)

Esta es una enzima relacionada directamente con la actividad osteoclástica. Se mide en sangre y uno de sus problemas es su inespecificidad relativa.

Bruce Ettinger; Dennis M. Black; Bruce H. Mitlak; Ronald K. Knickerbocker; Thomas Nickelsen; Harry K. Genant; Claus Christiansen; Pierre D. Delmas; Jose R. Zanchetta; Jacob Stakkestad; Claus C. Glüer; Kathryn Krueger; Fredric J. Cohen; Stephen Eckert; Louis V. Avioli; Paul Lips;

Steven R. Cummings; for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women with Osteoporosis Treated with Raloxifene. Results from a 3 year Randomized Clinical Trial..JAMA.1999; 282: 637-645

Los marcadores de resorción a la fecha se consideran de gran valor y comparados con los de formación son de mayor utilidad. Los Telopéptidos son en la actualidad la técnica de mayor utilidad.

¿ Por qué son útiles los marcadores óseos en la osteoporosis ?

En realidad nosotros podríamos pensar en varios aspectos al respecto.

1. Sirven para el diagnóstico de Osteoporosis

NO, pues el criterio diagnóstico está basado en un criterio densitométrico. Eso se podría lograr siempre y cuando los marcadores de recambio óseo tuvieran una relación muy estrecha, situación no dada a la fecha por su amplia variabilidad.(3)

2. Sirven para predecir pérdida de masa ósea

NO, debemos de recordar que el recambio óseo se empieza a acelerar entre los 35-40 años, entonces podríamos pensar que esa aceleración se podría medir con los marcadores. Sin embargo el Study of Osteoporotic Fractures (4) estudio americano que evalúa la evolución de la masa ósea en la cadera y el estudio francés OFELY (5), que lo hace en radio medio y distal, señalaron que los marcadores óseos no nos pueden ayudar en este aspecto de una manera confiable.

3. Sirven para predecir desarrollo de fracturas

Todos debemos de saber que el aumento del recambio óseo incrementa el riesgo de fractura. Esto se ha demostrado puesto que existe una relación entre los marcadores y desarrollar fracturas (6)

4 Valoración de la respuesta al tratamiento de la Osteoporosis

SI. El tratamiento se debe valorar evaluando la evolución de la masa ósea; pero esto ocurre lentamente, la cual genera la dificultad de saber si el tratamiento es adecuado o no. De ahí que las densitometrías deben hacerse con un plazo mínimo de 1 a 2 años , dependiendo de la paciente.

Los fármacos disponibles, a excepción de Teriparatide y Ranelato de Estroncio, son antirresortivos, por lo tanto deben de disminuir estos marcadores

Los marcadores disminuyen entre un 25 a 50% (7)(8)(9)(10), esto fundamentalmente en los Telopéptidos

Los marcadores óseos sirven para la valoración en un tiempo corto la respuesta al medicamento antirresortivo

CONCLUSIONES

Actualmente no se disponen de datos para decir que los marcadores óseos sirven para el diagnóstico de la Osteoporosis. Debemos esperar nuevas técnicas y/o marcadores para mejorar en otros aspectos. Actualmente su utilidad está en la evaluación de la respuesta a la terapia dada.

Referencias

1. Woltge HW, Seibel MI. Biochemical markers to survey bone turnover. Clin Rheum Dis 2001; 27:49-80
2. Díaz Curiel M. Utilidad clínica de los marcadores del remodelamiento óseo. Osteogüía 2002:1 N0 2:1-5

3. Marcus R, Holloway L, Wella B, et al. The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions(PEPI) trial. J Bone Miner Res 1999; 14:1583-1595
4. Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, et al. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: The Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res 1999; 14:1404-1410
5. Garnero P, Sornay Rendu E, Duboeuf P, Delmars Pierre. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years, the OFELY Study. J Bone Miner Res 1999; 14: 1614-1621
6. Ross PD, Kress BC, Parson RE, et al. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: A prospective study. Osteoporosis Int 2000; 11: 76-82
7. Christgau S, Bitsch-Jensen O, Bjarnson N, et al. Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. Bone 2000; 26:505-511.
8. Braga de Castro A, Hannon R, Eastell R. Monitoring alendronate therapy for osteoporosis. J Bone Miner Res 1999; 14: 602-608
9. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA. 1999 Oct 13; 282 (14): 1344-52.
10. Bruce E; Black D; Mitlak B; Knickerbocker R, et; for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women with Osteoporosis Treated with Raloxifene. Results from a 3 year Randomized Clinical Trial. JAMA. 1999; 282: 637-645

SIMPOSIOS

IV CONGRESO ARGENTINO DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA: CRONOBIOLOGÍA DE LA MUJER DEL SIGLO XXI

DOMINGO 18 DE ABRIL DE 2004

SIMPOSIO: ASPECTOS PNIE LIGADOS A LA FUNCION GINECO-ENDOCRINA

SEXUALIDAD Y REPRODUCCION EN LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA DRA. ANDREA LOPEZ MATO

Una crisis es una situación difícil que produce un cambio importante y se representa en los ideogramas chinos con la unión del símbolo de peligro más el de oportunidad.

La sexualidad femenina enfrenta tres tipos de crisis; a) reactivas, vivenciales o existenciales, b) biológicas, dependientes de los cambios hormonales propios de la ciclación mensual, el embarazo, el puerperio, la lactancia y el climaterio o c) socioculturales.

Se detallarán las acciones de las hormonas femeninas (estrógenos, progesterona, prolactina, ocitocina) en la diferenciación neurobiológica de género y su influencia para desencadenar, perpetuar o modular estas crisis y el modo de enfrentarnos a ellas. Se hará hincapié en distintos abordajes psicoterápicos, psicofarmacológicos y hormonales para adquirir resiliencia ante las mismas. Se demostrará la incidencia de factores culturales en la perpetuación o solución a algunas de ellas. Se desconceptualizarán viejos mitos y ritos, abocando por nuevas metas terapéuticas que implican nuevos retos.

STRESS AND NEUROENDOCRINE-REPRODUCTIVE DYSFUNCTION

MICHELLE WARREN

Psychosocial Stress is historically well known to interrupt normal menstrual function. Recent data suggests that stress-induced reproductive dysfunction is probably multifactorial and occurs in the setting of reproductive immaturity, energy deficiency or even personality disorders. It is interesting to note that hypothalamic amenorrhea induced by weight loss or exercise is accompanied by activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis as reflected in elevation of cortisol levels. Data in primates also show that pharmacologic activation of the HPA axis by administration of Corticotropin Releasing Factor suppresses LH pulses suggesting an effect on the GnRH pulse generator, similar to the mechanism common to all hypothalamic amenorrheas. The known neurophysiology of the stress-induced hypothalamic amenorrhea will be reviewed as well as the possible role of peptides involved in energy homeostasis. Treatment options will also be reviewed, as well as medical implications of the amenorrheic state.

SINDROME PREMENSTRUAL: SE APRENDE A TOLERAR O SE TRATA?

DRA. ALEJANDRA VIEITEZ

El *Desorden Disfórico Premenstrual (DDPM)* es la exacerbación patológica de los cambios somáticos y psíquicos que ocurren durante la fase luteínica en el ciclo femenino normal. En la actualidad se postula entre sus múltiples mecanismos etiopatogénicos a factores genéticos, neurobiológicos y endocrinológicos, íntimamente relacionados. En este trabajo se hace hincapié en el rol de la serotonina como factor modulador. La serotonina es el neurotransmisor que permite el control de los impulsos y su disminución se manifiesta con irritabilidad, hostilidad, labilidad afectiva, hiperorexia y trastornos del sueño. La participación e interrelación existente entre ésta y los cambios menstruales fueron demostradas hace ya algunas décadas y constituyeron el fundamento inicial para el tratamiento del DDPM con drogas inhibitorias de la recaptación de serotonina (ISRS). La rápida respuesta de estos fármacos sugiere una acción central distinta a la antidepressiva. Nuevos estudios involucran a una enzima en la vía de síntesis de los esteroides.

PROLACTINA COMO INMUNOMODULADOR

DR. GONZALO ILLA

El eje prolactínico, al igual que el resto de los ejes dependientes de la unidad hipotálamo-hipofisiaria recibe a través de diferentes neurotransmisores un control modulador desde el sistema nervioso central, siendo así un eje de interés que conforma una encrucijada más de la psiconeuroinmuno-endocrinológica

Se considera a la PRL una de las principales hormonas involucradas en los procesos inmunes, tanto en concentraciones fisiológicas como patológicas. Por lo tanto, las variaciones ascendentes o descendentes de sus concentraciones, comprometerán la inmunidad. Ya sea en forma fisiológica o patológica, la PRL se relaciona al sistema inmunológico por mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos. Interactúa de esta forma no sólo con las células, sino también con los tejidos y órganos a cargo de la defensa del organismo.

Se repasarán las funciones que le confieren su rol en la inmunomodulación, como síntesis de linfoquinas, producción de anticuerpos, mitosis de astrocitos, etc.

SIMPOSIO: NUEVOS AVANCES EN ANTICONCEPCION

MANEJO DE LA ANTICONCEPCIÓN EN LA ADOLESCENCIA.

DRA. SILVIA OIZEROVICH

En este grupo etéreo, la anticoncepción debe ser abordada desde dos aspectos: el fisiológico y el del comportamiento.

El desarrollo sicosexual en este grupo es asincrónico, biológicamente el cuerpo está preparado para iniciar relaciones sexuales, antes que halla adquirido la madurez psicológica y social para asumirlo. Se determina: el rol sexual, el grado de aceptabilidad de la sexualidad y el modo de comunicarse, amar y gozar

Deberá en este período: romper con la identidad infantil, se manifestarán las nuevas funciones biológicas, aparecerán nuevas pulsiones. Se producirá un duelo por la pérdida de los padres infantiles. La asincronía madurativa de este proceso, coloca al joven en situación de riesgo. La crisis adolescente no es individual solamente, involucra también a la familia, la escuela y la sociedad toda.

“La salud reproductiva es una condición en la cual se logra un completo estado físico, mental y de bienestar social y no es meramente ausencia de enfermedad o desorden en los procesos reproductivos. Implica entonces la habilidad para la reproducción y la regulación de la fertilidad, la práctica y goce en las relaciones sexuales”. OMS

“Los derechos sexuales y reproductivos son parte de los derechos humanos, por ello fundamentales para la vida, la libertad, la justicia y la paz en el mundo”. I Congreso Latinoamericano, Salud Sexual y Reproductiva /2000.

Los requisitos que debe tener un método anticonceptivo son: accesibilidad, efectividad, reversibilidad, tolerabilidad y aceptabilidad, que dependerá de cada individuo, dependiendo de la información previa, grado de motivación y ámbito cultural. Requiriendo el mínimo planeamiento.

La elección del método dependerá entonces de la edad: cronológica, ginecológica y sicosexual, como también de la actitud adoptada por la pareja para participar en la elección. Evaluar las ventajas y los inconvenientes de cada método, será el desafío que asumirá el profesional.

En el Hospital I. Pirovano. Argentina se analizó el por qué del no cuidado en la 1º relación sexual y se obtuvo como resultado la imprevisión como mayor motivo y en 2º lugar, el temor a que se sepa.

La O M S pública en 1995, los Criterios de Elegibilidad para los métodos anticonceptivos, agrupándolos en 4 categorías de acuerdo a la edad, diferentes enfermedades o antecedentes hereditarios, las dos primeras permiten la utilización de todos los métodos, la categoría 3 no lo recomienda y la cuarta lo contraindica. Nuestra población es categoría 1 o 2, es decir que no hay impedimento de no mediar otra patología para indicar cualquiera sea el método en este grupo etéreo.

Métodos de abstinencia periódica: la existencia de una fase fértil y otra estéril en el ciclo menstrual hace posible la utilización de éste. Para el uso de estos métodos debemos analizar las diferentes particularidades de nuestra población: asincronía madurativa, mayor número de ciclos anovulatorios y la conducta sexual.

Ventajas: carece de efectos colaterales, no tiene costo económico, responsabilidad compartida por la pareja. Desventajas: alto grado de maduración, necesidad de ciclos regulares, período de instrucción más prologado, no protege para el VIH Y ETS.

Métodos de barrera: el preservativo masculino es el más utilizado, cumple una doble función: protege contra las ETS, el SIDA. Y el embarazo. Es el método obligatorio en la doble protección.

Ventajas: es fácil de obtener, responsabilidad compartida, prevención de las infecciones.

Inconvenientes: puede alterar la espontaneidad. Se lo relaciona con uniones sexuales promiscuas. Resta espontaneidad.

Preservativo femenino: tiene la ventaja de ser controlado por la mujer.

Anticoncepción intrauterina: no es el método de elección en la adolescencia, teniendo indicaciones precisas en este grupo.

Anticoncepción hormonal: puede ser oral, inyectable: mensual o trimestral, parches, anillos vaginales, implantes e intrauterino.

El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la ovulación.

Efectos beneficiosos: mejora la dismenorrea, disminuye el sangrado, control de los ciclos, mejora el acné e hirsutismo.

Efectos no deseables: dependerá del tipo de anticonceptivo utilizado.

Ventajas: alta efectividad, desvinculada del coito, metrorragias regulares.

Desventajas: uso cotidiano para una baja frecuencia de relaciones, carecen de pareja estable. Mitos: temor a los efectos colaterales, al cáncer, a la fertilidad futura, no quiere asumir la toma o el uso cotidiano.

Anticoncepción postcoital: es importante explicar este método al brindarle a la pareja un método anticonceptivo.

La integración de los aspectos somáticos, afectivos, intelectuales y sociales requieren de un proceso que transita de una sexualidad inmadura a una sexualidad madura, necesitando para esto: tiempo y este tiempo requiere educación y el compromiso de las personas.

PERIMENOPAUSIA: ¿ANTICONCEPTIVOS O TRH?

DRA. MARÍA INÉS MARTÍNEZ – URUGUAY

La OMS define a la perimenopausia como el período inmediato anterior a la menopausia, cuando comienzan las modificaciones endocrinológicas, biológicas y clínicas típicas de esta etapa y se extiende hasta el primer año luego de la menopausia. Por lo tanto, se hace referencia a mujeres que en general son mayores de 40 años. Definida esta etapa, antes de responder, es necesario realizar algunas reflexiones:

¿Qué posibilidad de embarazo tiene una mujer en la perimenopausia? Luego de los 40 años, la fertilidad de la mujer declina rápidamente. Gray estima el riesgo de embarazo en un 10% anual para mujeres de 40 a 44 años. La National Survey of Family Growth comprobó que el 51 % de los embarazos en este grupo de edad, no son deseados y el 65% de estos terminan en aborto. Cuando la gravidez progresa, se observa una mayor morbilidad fetal y materna, vinculada a la mayor frecuencia de cromosopatías fetales y al mal terreno materno.

Por lo tanto, es necesario ofrecer un método anticonceptivo efectivo y seguro, que garantice una buena calidad de vida, minimizando los riesgos y obteniendo el máximo de los beneficios.

En esta etapa ¿qué ventajas tienen los métodos anticonceptivos hormonales sobre los otros métodos? Las alteraciones del ciclo, así como los trastornos vasomotores y del ánimo, son típicos en la perimenopausia; obedecen a los cambios endocrinológicos propios de este período biológico. Los anticonceptivos hormonales, en especial los combinados orales (ACO) corrigen eficazmente estos síntomas, en cambio los no hormonales solo son eficaces en cuanto a anticoncepción, pero no ofrecen los beneficios extra-anticonceptivos mencionados, sin dejar de lado la prevención de cáncer de endometrio, ovario y colon. El uso del sistema intrauterino con liberación de 20ug/día de levonorgestrel es muy eficaz en la perimenopausia cuando el síntoma dominante es el sangrado uterino disfuncional o existen contraindicaciones en el uso de los ACO.

¿Cuáles son los riesgos del uso de ACO en mujeres mayores de 40 años? Los ACO en esta etapa de la vida, se indican menos por el temor de médicos y de usuarias al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Sin embargo, aquellos preparados con bajo contenido de estrógenos han demostrado ser seguros y efectivos en mujeres mayores de 40 años. En 1996, la OMS establece que para mujeres de 40 y más años, las ventajas del uso de ACO en general superan cualquier riesgo teórico o comprobado, esta posición permanece vigente. En la actualidad, no existe límite por edad para el uso de ACO en mujeres saludables no fumadoras. En usuarias de cualquier edad, el tabaquismo aumenta 10 veces el riesgo de infarto de miocardio. El riesgo anual de muerte

por ECV atribuible al uso de ACO es de 20 – 25 por millón de usuarias entre 40 – 45 años, en tanto que la sintomatología climatérica está presente aproximadamente en el 15% del mismo grupo etario. El tromboembolismo venoso es el evento cardiovascular más frecuente en las usuarias de ACO, el riesgo parece ser mayor en el primer año de uso, pero la tasa de mortalidad por esta causa es mucho más baja si se la compara con la enfermedad arterial.

¿Cuándo suspender los ACO? Es difícil establecer el momento oportuno, una opción es suspenderlos por 2 semanas y dosificar FSH, si es inferior a 20 UI/L continuar por un año más

¿Cuál es el objetivo de la TRH? La reposición de las hormonas sexuales en déficit con la finalidad de evitar las consecuencias de su carencia. No tiene efecto anovulatorio y no es muy eficaz en la corrección de las frecuentes irregularidades menstruales. Los consensos de las sociedades europea (EMAS), norteamericana (NAMS) y latinoamericana (FLASCYM) de climaterio y menopausia, posteriores a la presentación de los resultados del WHI en 7/02, coinciden en que la indicación de la TRH debe ser con la finalidad de aliviar los síntomas climatéricos y no con criterio preventivo. Por lo tanto, no constituye el tratamiento de primera línea para esta etapa

¿Cuáles son las contraindicaciones de los ACO y de la TRH? Exceptuando el tabaquismo, las contraindicaciones absolutas de uno u otra no difieren mayormente

Respuesta: En base a los fundamentos expuestos se puede concluir que los ACO tienen su indicación en la perimenopausia, basados en su seguridad anticonceptiva y/o en los beneficios en cuanto a regularizar los ciclos menstruales y evitar la sintomatología climatérica, siempre y cuando la paciente no sea fumadora o tenga una contraindicación específica al uso de los mismos.

ANTICONCEPCION DE EMERGENCIA

Dr. Luis Bahamondes

Unidad de Reproducción Humana, Departamento de Tocoginecología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brasil

La anticoncepción de emergencia (AE) fue introducida en el mercado de anticonceptivos ya en la década del 60 después de la introducción de la píldora anticonceptiva combinada. La AE como su nombre lo indica no debe ser usada como un método anticonceptivo, ya que su eficacia es menor que con cualquier método conocido actualmente.

Sin embargo, las mujeres deberían ser orientadas a usar la misma cuando se vean expuestas a una relación sexual desprotegida, sea consensual o por violencia. En el Brasil, es mandatario según el Ministerio de Salud, ofrecer la AE en los casos en que hubo violación o estupro para aquellas mujeres que no estaban en uso de otro método anticonceptivo. El primer método de AE fue el desarrollado por Yuzpe quien introdujo el concepto de que el uso de 4 píldoras anticonceptivas combinadas, con al menos 50 microgramos de etinil estradiol, utilizadas 2 juntas con diferencia de 12 horas y hasta 72 horas después del coito no protegido, eran efectivas en prevenir 75% de los embarazos no deseados.

Actualmente, con las píldoras de baja dosis, son necesarios la toma de 4 píldoras anticonceptivas juntas cada 12 horas (total 8 píldoras) hasta las 72 horas posteriores del coito. Sin embargo, este método tiene algunos efectos colaterales, ya que la alta carga de estrógenos recibidos, provocaba náuseas y vómitos, principalmente.

Posteriormente fue introducido el concepto de que los estrógenos no eran necesarios para tener un efecto similar, y así se comenzó a utilizar la AE con progestágenos puros, usando 750 microgramos de levonorgestrel en dos dosis con 12 horas de intervalo y siempre hasta las 72 horas posteriores al coito. Actualmente la OMS recomienda que las dos dosis sean utilizadas juntas y así recomendamos que los médicos indiquen los preparados comerciales existentes para ingerir las dos píldoras del envase juntas. Este método previene hasta el 80% de los embarazos y tiene menos efectos colaterales que el método de Yuzpe.

El desafío ahora es encontrar cual es el exacto mecanismo de acción de las píldoras de AER, siendo aparentemente múltiplo, con efecto sobre la glicodelina A, reacción acrossomal de espermatozoides y desarrollo folicular

IMPACTO DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR DRA. MÓNICA GRACIELA HEREDIA

Los anticonceptivos orales son y han sido utilizados por millones de mujeres en el mundo entero y un inmenso número de investigaciones se han acumulado, siendo la interpretación de los resultados con frecuencia controvertida.

La importancia de los estudios epidemiológicos es indiscutible, pero al mismo tiempo representa un desafío para los clínicos, y la pregunta fundamental con la que nos confrontamos es si un estudio observacional con resultados estadísticamente significativos es clínicamente relevante.

La controversia con respecto a la trombosis y el uso de anticoncepción hormonal ilustra claramente esta cuestión.

Múltiples factores de riesgo pueden influir en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares las cuales pueden tener su origen en el sistema arterial o venoso.

Los anticonceptivos orales pueden influir sobre muchos de estos factores de riesgo, incluyéndose cambios en el metabolismo de los lípidos, hidratos de carbono y variables hemostáticas, los cuales a su vez están íntimamente relacionados.

El debate actual está centralizado en si los anticonceptivos orales, por sí mismos pueden ser considerados un factor de riesgo primario o si en realidad actúan como amplificadores de otros factores de riesgo ya conocidos tales como hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, etc.

Las formulas actualmente utilizadas parecen estar asociadas con mínimos eventos adversos clínicos, sin embargo, la evaluación de los factores de riesgo cardiovasculares continua concentrando la atención de los estudios de investigación sobre anticoncepción hormonal.

El riesgo actual de trombosis venosa con los anticonceptivos orales de baja dosis es más bajo en los nuevos estudios comparado con los reportes previos.

Dos situaciones se han dado para ofrecer mayor seguridad a las usuarias de anticoncepción hormonal: 1) el uso de preparados de más baja dosis y 2) la contraindicación de su utilización en pacientes de alto riesgo.

Aún no está resuelta la controversia con respecto al mayor riesgo asociado al uso de preparados que contienen gestágenos de tercera generación y aunque este fuera real continua siendo mucho más bajo que el riesgo asociado al embarazo.

Más impresionante e importante es el hecho de que no existen evidencias de un incremento en la mortalidad secundaria a tromboembolismo venoso desde la introducción de los nuevos gestágenos.

Las investigaciones han confirmado la seguridad de los modernos anticonceptivos orales de baja dosis con respecto al infarto de miocardio.

Estudios recientes han cuestionado que el riesgo de infarto agudo de miocardio sea inferior con ciertas formulaciones y existen evidencias epidemiológicas que sugieren que no habría diferencias con respecto al IAM entre las usuarias de anticonceptivos orales de segunda y tercera generación.

Los anticonceptivos orales de baja dosis no incrementan el riesgo de infarto de miocardio en las mujeres normotensas, no fumadoras.

Los anticonceptivos orales de baja dosis tampoco incrementarían el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres sanas, no fumadoras menores de 35 años.

Con un adecuado screening de los factores de riesgo, los eventos adversos serios asociados al uso de anticonceptivos orales podrían ser prácticamente eliminados.

ANTICONCEPCIÓN EN ETS Y SIDA.

Dr. Juan Osvaldo Mormandi

Muchas razones justifican el protagonismo del ginecólogo individualmente o en el ámbito de clínicas de Planificación Familiar, en el campo de la prevención de las ETS y SIDA.

- Las pacientes son proclives a plantear sus inquietudes respecto a las ETS y SIDA en el contexto de las consultas por anticoncepción.
- Las relaciones sexuales (hétero y homosexuales) constituyen la principal forma de transmisión de las ETS/SIDA y estas patologías tienen mayor incidencia en personas sexualmente activas.
- Durante el embarazo pueden transmitirse al feto algunas ETS y SIDA.
- Los métodos de barrera disminuyen el riesgo de exposición a ETS y HIV

Los métodos más efectivos para prevenir el embarazo no son los más efectivos para prevenir las ETS/SIDA. Ello lleva con frecuencia a la recomendación del uso simultáneo de dos métodos.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN SEXUAL DE ETS Y SIDA.

ABSTINENCIA SEXUAL:

El camino más confiable para evitar la transmisión sexual de ETS es la abstinencia sexual (vaginal, anal y oral) o tener una pareja mutuamente monogámica y no infectada.

La abstinencia debe ser enfáticamente indicada en pacientes en tratamiento por ETS

PRESERVATIVOS MASCULINOS:

Usados correctamente, son efectivos en la prevención de la transmisión sexual del HIV y pueden reducir el riesgo de otras ETS que se transmiten por las secreciones que cubren las mucosas (Gonorrea, Chlamydia, Tricomonas). No son tan efectivos para la prevención de infecciones transmitidas de piel a piel, como la lues, HPV, HSV y chancro blando (*Haemophilus ducrey*).

Las fallas de los preservativos (2% de roturas durante la relación sexual en USA), dependen del uso incorrecto del condón más que de los defectos de fabricación).

Los preservativos asociados a espermicidas (nonoxinol-9) no son más efectivos que otros preservativos lubricados en la protección contra ETS y no se recomiendan por su mayor costo, menor vida media y mayor asociación con infecciones urinarias.

PRESERVATIVOS FEMENINOS.

Se constató su impermeabilidad in vitro para los virus incluyendo al HIV y otros microorganismos patógenos, pero no se han completado estudios controlados que demuestren esta eficacia in vivo.

Debe considerarse su uso cuando hay dificultades para el uso del preservativo masculino.

ESPERMICIDAS :

Sólo se ha demostrado inactivación in vitro de agentes de ETS / HIV. Su uso aislado no se recomienda para la prevención de ETS. Estudios recientes con nonoxinol-9 indican que no es efectivo en la prevención de gonococcias, clamidiasis y HIV. El uso frecuente del nonoxinol-9 se asoció con lesiones irritativas genitales, que pueden incrementar el riesgo de transmisión del HIV.

Caben las mismas consideraciones para su uso como bactericida o lubricante en el coito anal.

ESPONJAS Y DIAFRAGMAS:

Podrían proteger contra gonococcia, clamidiasis y trichomoniasis, pero no hay estudios controlados que avalen esta afirmación. Su rol en la prevención de la transmisión de HIV no ha sido evaluado y no debieran ser usados para tal fin.

Incrementan el riesgo de candidiasis vaginal y de infecciones urinarias.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES:

Pueden disminuir la frecuencia y gravedad de las EPI. No se ha demostrado acción protectora contra las ETS /HIV.

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS:

No protegen contra las ETS / HIV. No se ha demostrado que aumenten el riesgo de su transmisión.

La relación entre el uso de DIU y EPI está estrictamente vinculado a las condiciones de asepsia en el momento de la inserción.

HISTERECTOMÍAS Y LIGADURAS TUBARIAS:

No protegen contra las ETS / HIV.

CONCLUSIÓN:

Los métodos anticonceptivos que no tienen acción de barrera, no han demostrado hasta la fecha, eficacia en la protección contra ETS /HIV

El preservativo masculino es útil para evitar la transmisión sexual del VIH, pero debe ser usado en forma correcta. Los estudios de cohortes a largo plazo demuestran su efectividad en parejas discordantes para el VIH.

Los demás sistemas de anticoncepción (hormonales, DIU y otros sistemas vaginales), no protegen frente a infección por VIH.

SIMPOSIO INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

INTERACCION DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES CON OTRAS DROGAS

DRA. ANA M. LÓPEZ DIEGO

El conocimiento de la farmacocinética de los esteroides sexuales de los anticonceptivos orales (ACO) es primordial para el cabal entendimiento de la interacción de los mismos con otras drogas; y como resultado de esto, la posibilidad de modificar la eficacia anticonceptiva de los primeros, o la acción esperada de los segundos cuando el uso es coincidente.

El estrógeno más utilizado actualmente en los ACO es el etinilestradiol (EE) en dosis bajas (menor de 50 mcg). El EE es un estrógeno sintético que tiene una inactivación lenta. El 90% se metaboliza en el hígado, razón por la cual podría generar efectos adversos sobre la función hepática. Se une en gran parte (90%) a la albúmina en forma inespecífica, e induce el aumento de la concentración de la proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG).

Los progestágenos más utilizados actualmente pueden ser derivados de: a) 19-nortestosterona; y pertenecer a la familia de los Estranos o Gonanos, como el Levonorgestrel (LNG), progestágeno de 2ª generación, o el Desogestrel (DSG), Gestodeno (GST), y Norgestimato (NGT), progestágenos de 3ª generación; o b) 17 alfa espirolactona, la Drospirenona (DRSP)

Cada uno de ellos, luego del paso hepático, alcanza su forma activa que varía en su biodisponibilidad desde el 90% en el caso del LNG y del GST, disminuyendo aproximadamente al 62% en el caso del DSG, y del 22% para el NGT. La biodisponibilidad de la DRSP es del 76 al 85%. La vida media de todos ellos oscila entre 30 y 36 horas.

Con respecto a las interacciones medicamentosas se pueden considerar 2 situaciones:

DROGAS QUE MODIFICAN EL EFECTO ANTICONCEPTIVO DE LOS ACO

- 1) Disminuyendo su efecto anticonceptivo:
 - a) Fármacos que inducen las enzimas microsomales hepáticas que metabolizan los Estrógenos y Progestágenos: AMIDOPIRINA y derivados, PIRAZOLONAS, FENILBUTAZONA, FENACETINA y derivados, FENILHIDANTOINA, FENOBARBITAL, PRIMIDONA, MEPROBAMATO, GRISEOFULVINA, CARBAMABAZEPINA, PARAMETADIONA, ETOSUXIMIDA, RIFAMPICINA, GRISEOFULVINA.
 - b) Fármacos que disminuyen la absorción intestinal de Estrógenos y Progestágenos por la modificación de la flora intestinal: antibióticos de amplio espectro como la AMOXICILINA, AMPICILINA, CLORANFENICOL, TETRACICLINAS, ERITROMICINA, NITROFURANTOINA, CLOTRIMAZOL, METRONIDAZOL.
 - c) Fármacos que por mecanismos no dilucidados disminuyen la concentración de estradiol: como por ejemplo los antivirales RITONAVIR y NEVIRAPINE

- 2) Aumentando el efecto estrogénico por competencia en la sulfatación que tiene lugar en la pared intestinal: Ácido Ascórbico y Paracetamol.

DROGAS QUE MODIFICAN SU ACCION CUANDO SU USO ES CONCOMITANTE CON LOS ACO

- 1) Drogas que disminuyen su efecto terapéutico: anticoagulantes orales, hipotensores (Guanidina y derivados), hipoglucemiantes orales y/o insulinas, vitaminas del complejo B incluido el Acido fólico, y también algunos oligoelementos como el Magnesio y el Zinc.
- 2) Drogas que potencian su efecto terapéutico: corticoides, diazepam, imipramina y teofilina.

Con respecto al uso de laxantes, no modifican la eficacia de los ACO si la toma de ambos fármacos no es coincidente.

¿Qué conducta se debe adoptar frente a las situaciones antes descritas?

Si la paciente tiene una patología crónica que amerite el uso sostenido de un fármaco que disminuye la acción anticonceptiva, se debe tener presente que este método nunca es de primera elección, y su uso se implementará sopesando en cada caso en particular la ecuación riesgo-beneficio. Si finalmente se decide indicar el uso de ACO deben evitarse las dosis bajas de estrógenos y procurar el uso simultáneo de un método de respaldo (barrera)

Cuando la paciente no padece una enfermedad crónica, sino que el uso de la droga está limitado en el tiempo (Ej: terapia con ampicilina por infección urinaria), se indica un MAC adicional durante la toma de la píldora, o se aumenta la dosis de estrógeno, o se cambia por un preparado más estrogénico. Si la toma del medicamento es mayor a un mes, se deberá actuar de la forma antes descrita, con la salvedad de seguir utilizando el método de respaldo hasta una semana después de finalizar la toma del fármaco; si es coincidente con la finalización del ciclo de 21 pastillas, para protegerse mejor debería comenzar inmediatamente el nuevo envase.

Si la mujer es usuaria de pastillas con ciclos de 28 días con placebo, puede pasar por alto las que corresponden al placebo y comenzar sin descanso una nueva caja.

En caso de ingerir ácido ascórbico o paracetamol mientras se utilizan ACO, habría que evaluar la exacerbación de los efectos colaterales atribuibles a los estrógenos para considerar el cambio de ACO a otro con menor dosis estrogénica o menor estrogenicidad del preparado.

Siempre se debe considerar la posibilidad de una menor eficacia anticonceptiva cuando una usuaria de ACO que está bajo la acción de otro fármaco presenta sangrado/manchado intermenstrual, y por lo tanto evaluar la necesidad de implementar un método de respaldo.

EJE HIPOTALAMO HIPOFISO TIROIDEO Y DROGAS HIERRO, LITIO, AMIODARONA, ACIDO TRIODOTIROACÉTICO (TRIAE) DRA. CARMEN CABEZON

- Las drogas que afectan al eje hipotálamo hipófisis tiroideo pueden hacerlo en diferentes niveles:
Síntesis y/o secreción de TSH
- Síntesis y/o liberación de hormonas tiroideas
- Transporte de hormonas tiroideas
- Metabolismo de hormonas tiroideas

Accesoriamente hay drogas que interfieren en la absorción de la levotiroxina

Síntesis y/o secreción de TSH

Los corticoides y la dopamina inhiben secreción de TSH. El cuadro suele no tener manifestación clínica. Puede observarse en pacientes con grave compromiso del estado general. Los corticoides endógenos, o si recibe tratamiento con ellos, al igual que con dopamina son los causantes

.Humoralmente se observa TSH baja , T4 y T3 bajas. El diagnóstico diferencial es con hipotiroidismo hipofisario.

El TRIAC, vía oral o transdérmica, inhibe TSH, al unirse a los receptores de T3 hipofisarios. El cuadro cursa con TSH y T4 bajas, pero la T3 es normal o alta ya que la droga “cruza” en el ensayo de T3. El cuadro es reversible con la suspensión del TRIAC

Síntesis y/o liberación de hormonas tiroideas

Varias drogas pueden alterar los pasos de síntesis y/o secreción de hormonas tiroideas. Un ejemplo son los antitiroideos, usados para el tratamiento del hipertiroidismo. De las otras las de uso mas difundido son los ioduros o drogas que los contengan, en nuestro medio especialmente la amiodarona. Una acción similar tiene el litio, de uso restringido a algunos pacientes con enfermedad siquiátrica . Los efectos de estas drogas sobre la fisiología tiroidea dependen de susceptibilidad individual, autoinmunidad subyacente, patología tiroidea preexistente, contenido de yodo tiroideo, dosis y tiempo de utilización. Ambas drogas inhiben la captación del yodo, la peroxidasa tiroidea, la hidrólisis y liberación de hormonas tiroideas.

Litio el hipotiroidismo (20%) y el bocio 30 a 50%) son los efectos indeseables mas frecuentes.

Amiodarona con un alto contenido en yodo (75 mg por comprimido) causa el llamado efecto amiodarona, que no debe confundirse con disfunción tiroidea. Estos pacientes tienen TSH normal, T3 baja y T4 límite superior o levemente alta. Esto ocurre por que el exceso de yodo inhibe la 5'deiodinasa, impidiendo la conversión de T4 a T3. En otros pacientes causa disfunción tiroidea. En 5 a 10% hipotiroidismo. En estos casos suele haber autoinmunidad previa y contenido de iodotiroideo suficiente. En general el cuadro es reversible con la suspensión de la medicación, si bien esta indicación depende de la indicación cardiológica. El hipertiroidismo por amiodarona se ve en otro 5% de los casos. Es del llamado Iod Basedow, ocurre cuando hay déficit de yodo, autoinmunidad o autonomía subyacente, en general no reversible y son cuadros severos, ya que se presentan en pacientes con enfermedad cardíaca, motivo por el que se indicó la amiodarona. En ocasiones por citotoxicidad y ruptura de células foliculares, la amiodarona puede causar hipertiroidismo destructivo.

Transporte de hormonas tiroideas

Las drogas que lo afectan actúan por aumento de proteínas transportadoras, especialmente TBG. El ejemplo característico son los estrógenos. No hay disfunción tiroidea. La T4 total está elevada, al igual que en el embarazo. La T4 libre es normal

Metabolismo de hormonas tiroideas

Hay drogas como la rifampicina, la carbamacepina y otras que actúan induciendo enzimas hepáticas y acelerando el catabolismo de varios fármacos, entre ellos la T4. En el paciente eutiroideo en general estas drogas no causan alteraciones. En cambio cuando son pacientes hipotiroideos que toman T4 suele ser necesario aumentar la dosis para evitar hipotiroidismo por insuficiente sustitución.

Absorción de al levotiroxina

Normalmente ocurre en el intestino delgado, se absorbe alrededor del 80% de la dosis ingerida, con un pico de absorción a los 180 minutos. El 17% de la dosis tiene un primer paso hepático. Una vez absorbida la T4 se comporta igual que la endógena. Hay distintos elementos que afectan la absorción de la T4: la comida en sí misma, especialmente las fibras, sustancias endógenas como sangre y bacterias y algunas drogas: las mas comunes son el hidróxido de aluminio, la colestiramina y el sulfato ferroso. Estas drogas actuan en la luz intestinal uniendo la T4 ingerida y la del ciclo enterohepático. En el eutiroideo no hay repercusión. En el hipotiroideo sustituido a los 15 días aumenta la TSH. Con 8 horas de intervalo se evita este efecto. De no ser así, se debe aumentar la dosis de T4.

ANTICONVULSIVANTES Y ALTERACIONES HORMONALES (A, VALPROICO DFH, CARBAMAZEPINA)

DRA. LINA CAPURRO

La epilepsia es un desorden neurológico crónico que afecta aproximadamente al 1 % de la población general. Los hombres y mujeres con epilepsia tienen mayor incidencia de alteraciones de la función gonadal y reproductiva que sujetos normales. Existe una estrecha relación entre las hormonas gonadales y el sistema nervioso central. Las convulsiones parciales o generalizadas, como también las descargas interictales aumentan la secreción de varias hormonas pituitarias, entre ellas la prolactina y las gonadotropinas. Así mismo, las variaciones hormonales que ocurren normalmente durante el ciclo menstrual y durante la vida de un individuo pueden modificar el patrón de presentación y la frecuencia de los episodios convulsivos.

Desde la década del 60 se ha observado que las drogas antiepilépticas (DAE) están también involucradas en la génesis de las alteraciones de la función endócrino-reproductiva en estos pacientes: Las personas epilépticas que reciben medicación tienen mayor incidencia de disfunción gonadal que aquellas que no reciben tratamiento farmacológico. Las DAE utilizadas con mayor frecuencia, tanto en crisis generalizadas como parciales son la carbamazepina (CBZ), la difenilhidantoína (DFH) y el ácido valproico (AV). Estos fármacos afectan la función gonadal por diferentes mecanismos fisiopatológicos.

La DFH estimula la actividad de numerosos sistemas enzimáticos a nivel del hígado. Esto produce, por un lado, un aumento de la síntesis hepática de globulina transportadora de esteroides gonadales (SHBG), provocando una disminución de la concentración plasmática de estradiol y testosterona biológicamente activos. Por otro lado, están acelerados los sistemas de degradación de numerosas sustancias, entre ellas las hormonas sexuales y los anticonceptivos, aumentando el clearance de las mismas y disminuyendo su tiempo de vida media. Se han descrito bajas concentraciones de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) en pacientes tratados con DFH, cuya repercusión clínica no ha sido bien establecida.

Los pacientes tratados con CBZ también presentan niveles elevados de SHBG y bajas concentraciones de DHEAS, con similares consecuencias que aquellos que utilizan DFH.

A diferencia de las drogas anteriormente descritas, el AV produce tanto alteraciones endócrinas como metabólicas que afectan la función gonadal. La incidencia de alteraciones endócrino-reproductivas es significativamente mayor en los pacientes que utilizan AV que en aquellos que reciben otras DAE. En una serie de 238 mujeres epilépticas 45 % de las que tomaban AV tenían irregularidades menstruales, encontrándose hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos en 60 % de las que recibían este fármaco como única medicación, siendo esto más frecuente en aquellas que habían iniciado el tratamiento durante la adolescencia. Otros estudios muestran que las pacientes que reciben AV presentan aumento de peso, hiperinsulinemia y en algunos casos, modificaciones en el perfil lipídico. El aumento de peso podría estar relacionado con la acción gabaérgica del AV, ya que el GABA puede inducir o suprimir el apetito, según el núcleo hipotalámico involucrado. La insulina y la IGF-1 son inductores de la síntesis de andrógenos a nivel del ovario, lo que produce detención del desarrollo folicular y por lo tanto, anovulación y ovarios poliquísticos. Se ha descrito, también, un efecto directo del AV sobre enzimas ováricas: Esta droga potencia la síntesis de andrógenos en células tecales, aumentando la acetilación de histonas (proteína asociadas al ADN) y acelerando la actividad de la P450 c 17 y de la P450 scc

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

DRA. NORA MOSES

En la actualidad un mayor número de pacientes recibe múltiples medicamentos, la medicina se ha complejizado y subespecializado, hay una mayor sobrevida de las enfermedades crónicas y un anticipo cronobiológico de las enfermedades metabólicas, a veces es necesario intervenir terapéuticamente de urgencia con

agentes antibacterianos o anticoncepción de emergencia , pudiendo verse afectada su acción terapéutica Surge la necesidad de llevar a conocimiento las interacciones medicamentosas con diferentes expresiones y manifestaciones clínicas ,en algunos casos con disminución de la actividad biológica esperada por alteración en el metabolismo hepático o del clearance metabólico renal, en otros por aumento o disminución de la expresión enzimática modificando la farmacocinética o farmacodinamia...

La Universidad de Tel Aviv realizó un estudio retrospectivo de las prescripciones médicas on line que representaba solamente el 8% de la venta en farmacias, en una 1ª etapa, observando un 20% de interacciones severas ,corrigiendo las mismas en etapas subsiguientes

La FDA ha liberado más de 200 productos de la prescripción médica, esto ha traído la oposición de los diferentes especialistas ya que se ha perdido el control y la data de pacientes junto con el registro de algunas medicaciones y sus posibles interacciones

Los efectos endocrinológicos ,más conocidos, son los observados a nivel del metabolismo de la glucosa ,en el clearance de agua libre, en el metabolismo mineral ,en la enfermedad metabólica osea ,en la disfunción adrenal. Se abre un nuevo capítulo ,que hoy nos limitamos a analizar el uso de anticonvulsivantes ,psicotrópicos anticonceptivos ,yoduros y litio entre otras cosas

LUNES 19 DE ABRIL DE 2004

SIMPOSIO MENOPAUSIA: ENFOQUE DINAMICO DE UNA NUEVA ETAPA

REVALORIZACIÓN DE LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS EN LA MUJER MENOPÁUSICA DRA. MONIQUE ROYER

Los síntomas climatéricos irrumpen en la vida de la mujer con la deprivación estrogénica que produce la falla ovárica. Éstos presentan una cronología que es propia para cada mujer y algunos síntomas pueden preceder a la menopausia. Los sofocos se presentan entre el 58 y el 80 % de las mujeres europeas y de América del Norte, sin embargo en países orientales la sintomatología es mucho menor. En un estudio en indígenas mayas no se encontró la presencia de síntomas vasomotores. La menopausia quirúrgica, actínica o quimioterápica suele acompañarse con síntomas más intensos. En el 70 % de las mujeres sintomáticas éstos se prolongan hasta los 2 años, el 25 % hasta los 5 años y el 5 % por más de 10 años. Hay factores que modifican los sofocos: la ingestión de alcohol y de infusiones calientes, el tabaco, la temperatura ambiental elevada, ambientes cerrados, el stress, entre otros, aumentan la sintomatología. La aparición de los sofocos suele correlacionarse con los niveles de estradiol, estrona, SHBG, sin embargo parecería que la aparición de los mismos estaría ligada a las oscilaciones de los estrógenos séricos. La fisiopatología de los sofocos es aún incierta: la hipótesis adrenérgica conjetura que se debería a una inestabilidad vasomotora central en la que un incremento de noradrenalina aumentaría la GnRH en el hipotálamo, causando un descenso en el umbral de activación del termostato, que produciría vasodilatación y sudoración como mecanismos para descender la temperatura corporal. Los síntomas vasomotores nocturnos producen despertares nocturnos con menor eficiencia del sueño.

La administración de estrógenos y progestágenos disminuye en forma significativa la sintomatología vasomotora, con resultados aleatorios con otras medicaciones. Las alteraciones del humor

(irritabilidad, tristeza, nerviosismo, llanto fácil) suele estar presente en esta etapa de la vida. Estos podrían deberse a disminución de los niveles de serotonina (los estrógenos aumentan la degradación de la enzima monoaminoxidasa, enzima que cataboliza la serotonina) o bien a los cambios en su vida familiar y social que la mujer experimenta alrededor de los 50 años. La atención y la memoria suelen comenzar a disminuir a los 50 años, pero aún no está claro el efecto de los estrógenos sobre la misma. Años después suelen aparecer los síntomas urogenitales: sequedad vaginal, dispareunia, polaquiuria, disuria, infecciones vaginales, incontinencia de orina producidos por la deprivación de estrógenos. La hipoestrogenemia produce disminución del tejido adiposo y colágeno de la vulva y de las secreciones glandulares, la atrofia del capuchón del clítoris y cambio en el pH vaginal produciendo la ausencia de los lactobacilos. Estos cambios producen dificultad en las relaciones sexuales, que puede estar asociado o no a disminución de la libido. Esto trae como consecuencia disminución en la frecuencia de relaciones sexuales, lo que a su vez, produce aumento de la atrofia vaginal. Los tratamientos generales con estrógenos, y más aún los locales, son efectivos para los síntomas de la atrofia urogenital.

SINDROME DE INSUFICIENCIA ANDROGÉNICA EN LA MENOPAUSIA. PAUTAS CLÍNICO DIAGNÓSTICA

DRA. SELVA LIMA

Tan importante para la mujer son los estrógenos y la progesterona, como los andrógenos. Son bien conocido y reconocido los síntomas de déficit estrogénico que suelen aparecer al declinar la función reproductiva del ovario. Las manifestaciones de déficit androgénico habitualmente aparecen más tardíamente, que el déficit estrogénico, ocasionando alteraciones diversas en la mujer, desde manifestaciones en su bienestar general, el humor, función cognitiva, disfunción sexual, así como incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis, por lo que el rol de estos esteroides en la conservación de la salud de la mujer deben ser tenidos en cuenta.

El ovario postmenopáusicos, continua siendo, por un tiempo variable, endocrinológicamente activo, con secreción de esteroides sexuales: androstenediona, testosterona y DHEA. Estos, sumado a la secreción adrenal de andrógenos, sobre todo DHEAS, y a la conversión periférica, contribuyen a mantener bienestar y la salud de la mujer.

Desde el punto de vista de su actividad biológica los andrógenos más importantes son: testosterona, dihidrotestosterona, más débiles son androstenediona, DHEA, DHEAS.

La secreción ovárica de andrógenos (testosterona, androstenediona, DHEA) permanece estable en los primeros años de postmenopausia, pero disminuye la contribución extraovárica, La repercusión de la disminución de secreción de andrógenos (tanto ováricos como adrenales), ocurre varios años luego de la menopausia, si bien en algunas pacientes éste déficit puede aparecer en la perimenopausia.

Se habla por tanto de la menopausia ante la caída de los niveles de estrógenos y gestágenos y de una andropausia, ante la disminución de los niveles de andrógenos, que se produce en un tiempo variable y con una variable sintomatología, generalmente en la década de los 60 años.. Esta caída de niveles de andrógenos es más marcada en mujeres ooforectomizadas.

La razón de la variabilidad en la producción de andrógenos ováricos, así como de aparición de síntomas de expresión de carencia androgénica, no es aún bien conocida.

La importancia biológica de los andrógenos surge de su rol en diversos sectores de la economía. Se ha comprobado la existencia de receptores para andrógenos en cerebro, con impacto en las áreas relacionadas con la sexualidad, las emociones, el humor; a nivel de hueso contribuye a mantener la masa ósea; a nivel de la masa muscular, así como también a nivel de la salud cardiovascular tendría efectos beneficiosos, etc.

El síndrome de deficiencia androgénica, se reconoce por la disminución de los niveles séricos de andrógenos y presencia , fundamentalmente síntomas de la esfera sexual, pero cabe destacar la presencia de otros síntomas de gran jerarquía, como astenia, adinamia, pérdida de masa muscular, trastornos del humor, depresión, pérdida memoria, irritabilidad, pérdida de la hidratación de la piel, osteopenia,, acentuación del síndrome climatérico o reaparición de síntomas neurovegetativos, también se ha descrito una mayor labilidad inmunológica.

El tratamiento de reemplazo androgénico ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de estos síntomas.

Para ello se ha utilizado diversos fármacos : testosterona inyectable en forma de depósito, metiltestosterona en forma oral, parches transdérmico de testosterona y un lugar preponderante en reemplazo androgénico parecería adquirir la Dehidroepiandrosterona micronizada por vía oral.

La administración de DHEA, en forma oral (50mg), en varios estudios, ha demostrado beneficios en la respuesta sexual (deseo, fantasía, y desempeño sexual), bien estar general, disminución de la fatiga, hidratación de la piel y mejoría en la pigmentación de la misma en sobre todo en mujeres mayores de 70 años. También se ha demostrado mejor respuesta inmunitaria, en mujeres con estas patologías (artritis reumatoidea, LES, etc, en pacientes portadores de VIH-SIDA se ha observado mejor respuesta terapéutica después de la administración de DHEA). El rol de este fármaco a nivel óseo también ha sido comprobado, con importante reducción en los índices de marcadores de resorción ósea.

Parecerían sumarse beneficios con la asociación de terapia de reemplazo estro-progestacional y DHEA en el tratamiento de los síntomas del síndrome climatérico y de deficiencia androgénica.

No suelen observarse efectos colaterales indeseables con la administración de andrógenos, salvo casos de hirsutismo leve, seborrea, alopecia, etc, que se resuelven con la suspensión de la administración del producto.

Sin embargo, no todos lo investigadores comunican resultados beneficiosos, con DHEA, por lo que aún faltan investigaciones sobre el impacto de este andrógeno en la mejoría del síndrome de deficiencia androgénica.

ES UTIL LA HORMONOTERAPIA PARA PREVENIR EL DETERIORO COGNITIVO?

DRA. M. CLAUDIA URIBE ROCA

En los últimos años se han realizado importantes avances en el conocimiento del rol de los estrógenos y otras hormonas esteroideas en la modulación de diversas funciones del SNC y en la fisiopatogenia y evolución de distintas enfermedades neurológicas. Se sabe que los estrógenos tiene efectos neuroprotectores y neurotróficos sobre ciertas neuronas y que pueden potenciar la neurotransmisión colinérgica, por lo que se plantea su potencial utilidad en la prevención del deterioro cognitivo en la mujer postmenopáusica y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo la evidencia científica actual al respecto es contradictoria, por lo que en la presente sesión se discutirá la misma.

CUANDO SERMS, CUANDO STEARS ACTUALIDAD Y PERSPECTIVA

DR. ROBERTO I. TOZZINI

Numerosos tejidos del cuerpo humano poseen receptores para estradiol y por lo tanto tienen capacidad para modificar su funcionamiento por acciones genómicas. Pero los estrógenos también pueden actuar a nivel de la membrana celular modificando el flujo de distintos iones y asimismo modificando la actividad de diferentes grupos enzimáticos activándolos o extendiendo considerablemente su impacto funcional en todo el organismo. Esto vuelve relevante la síntesis de moléculas similares al estradiol que pueden generar en el complejo ligando receptor acciones agonistas o antagonistas respecto a la activación de los genes específicos. El dominio de aceptación hormonal en el **RE** es un espacio amplio que al ocuparse adecuadamente procede a cerrarse sobre sí mismo, uniéndose a proteínas favorecedoras que en conjunto van a estimular en el promotor la duplicación de **DNA** específico. Cuando la molécula ingresante es inadecuada el cambio en la configuración del dominio no

permite la adhesividad de las proteínas co activadoras como el **SRC-1** y **P300** o **CBP** y el estímulo se bloquea. Además el descubrimiento de vías alternas de activación en el área **AP1** del receptor así como un segundo receptor estrogénico, el **RE** beta que predomina en el hueso y ciertas zonas del SNC, cuyo estímulo modularía inhibitoriamente la función del RE alfa, ha cargado de complejidad toda la cascada de efectos sobre las células blanco permitiendo distintas gradaciones en la respuesta tisular. Podemos distinguir:

- a) *los agonistas*, que reproducen las acciones de la hormona, estradiol en este caso
- b) *los antagonistas*, que bloquean totalmente la expresión de la hormona específica.
- c) *Los moduladores*, con efectos agonistas-antagonistas según predomine el estímulo de uno u otro receptor y las interacciones del complejo ligando-receptor con las proteínas facilitadoras o represoras presentes en los distintos tejidos. Así nació el concepto de SERM o modulador selectivo del receptor estrogénico. La denominación del STEAR o "estimulante tejido-específico del receptor estrogénico" es una acronimia por ahora circunscripta a un compuesto sintético, la tibolona, que básicamente actúa por sus metabolitos con acción estrogénica, progestágeno o androgénica (**Selective Tissue Estrogenic Activity Regulators**).

SIMPOSIO: AGEING: BIOLOGÍA Y FACTORES DETERMINANTES DEL ENVEJECIMIENTO

“RADICALES LIBRES, MITOCONDRIAS Y ENVEJECIMIENTO” DRA. ELENA CAVANAGH

Las especies activas del oxígeno y del nitrógeno (EAON) son producidas en forma continua como resultado del metabolismo normal de las células. Las EAON son capaces de oxidar proteínas, lípidos, hidratos de carbono y ácidos nucleicos, modificando su estructura y función. Los organismos cuentan con variadas defensas antioxidantes para minimizar el daño provocado por EAON. Las mitocondrias son fuentes importantes de producción de EAON, y son asimismo un blanco para sus efectos oxidantes. Un rasgo común del envejecimiento es la pérdida progresiva de la función y estructura mitocondriales. La disfunción mitocondrial está generalmente acompañada por un aumento en la producción de EAON, lo que conduce al estrés oxidativo tisular. La teoría mitocondrial del envejecimiento propone que la disfunción mitocondrial, y la declinación fisiológica asociadas al envejecimiento, resultan de la acumulación de modificaciones oxidativas al ADN mitocondrial provocadas por EAON, lo que conduciría a un bloqueo en la replicación de estas organelas. Las mitocondrias estarían involucradas en el envejecimiento porque la declinación de su función conduce no sólo a un déficit energético y una mayor producción de EAON, sino también a la alteración de la expresión de genes nucleares. Efectivamente, una variedad de señales que se originan en las mitocondrias modifican vías bioquímicas celulares, actuando sobre blancos citoplasmáticos o nucleares.

ENVEJECIMIENTO DEL OVARIO DRA. FERNANDA PARBOREL

Una de las características de la fisiología ovárica es que la cantidad de ovocitos y folículos es predeterminada durante la vida intrauterina y declina a partir del segundo trimestre de embarazo. En el ovario humano, 2 millones de ovocitos se encuentran al nacer y alrededor de 400.000 folículos están presentes en la pubertad. Sin embargo, solamente 400 folículos serán ovulados durante la vida fértil de la mujer. Por lo tanto, 99,9 % de los folículos sufren cambios degenerativos. El proceso degenerativo por el cual los folículos son eliminados antes de llegar a la ovulación se denomina

atresia. El mecanismo implicado en este proceso es la apoptosis (muerte celular programada). La apoptosis es un modelo de muerte celular no tóxica que elimina células aisladas de los tejidos sin desencadenar una respuesta inflamatoria. Durante la edad reproductora, los primeros folículos seleccionados para transformarse en dominantes serían los folículos más sensibles al efecto estimulante del crecimiento producido por la FSH. A medida que el ovario envejece, el pool folicular residual estaría compuesto por folículos relativamente resistentes a la FSH. Estos folículos en vías de envejecimiento poseen ovocitos de baja calidad, por lo cual están asociados con una menor probabilidad de conducir a un embarazo exitoso. Existen muchos factores que pueden explicar la correlación entre la edad de la mujer y la fecundabilidad. Uno de ellos es la calidad deficiente de los ovocitos que componen el pool folicular. Un marcador bioquímico de la depleción del pool folicular es el aumento del nivel de FSH durante la menstruación. Además, el estradiol y la inhibina ejercen un efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción de FSH durante la fase folicular temprana del ciclo.

Aunque el rol de las gonadotrofinas y de los esteroides gonadales es indiscutible en la foliculogénesis ovárica, los diferentes destinos de los folículos sugieren la existencia de sistemas moduladores intraováricos. Entre los reguladores intraováricos potenciales que han sido estudiados, se encuentran los factores de crecimiento, las citoquinas y los neuropéptidos. Estos agentes no actúan a nivel endócrino tradicional sino que actuarían como reguladores intraováricos putativos que participan en la modulación *in situ* del crecimiento y de la función de los compartimentos celulares ováricos. El conocimiento de estos moduladores que regulan en forma autócrina o parácrina el crecimiento y la atresia folicular es un desafío presente en el estudio de la regulación de la foliculogénesis ovárica.

MARCADORES HORMONALES DEL EVEJECIMIENTO.

DRA. SUSANA LEIDERMAN

HORMONA DE CRECIMIENTO: El contenido hipofisario de GH no cambia con la edad.

La secreción inducida por el sueño, la amplitud del pico y los niveles plasmáticos de 24 hrs. se reducen con la edad. La producción disminuye 14 % por década a partir de la edad adulta. La respuesta de GH al GHRH y a la hipoglucemia inducida por insulina se informan en general reducidas. En cambio, la respuesta a arginina no se altera. Los efectos del envejecimiento se aprecian a nivel hipotalámico y existe un aumento de la sensibilidad hipofisaria a la inhibición por somatostatina. Con la edad descenden IGF-1 y IGFBP-3 y aumenta IGFBP-1. Los cambios en GH y de la bioactividad de IGF-1 contribuyen a la pérdida ósea y de músculo. Las mujeres tienen mayor declinación con la edad probablemente debido a la ausencia de los estrógenos. Los hombres en cambio mantienen secreción de testosterona con aumento de la aromatización a estrógenos.

HORMONAS TIROIDEAS: T3 y T4 plasmáticas no se alteran porque la producción y el clearance disminuyen en paralelo. La respuesta de TSH al TRH está disminuida en los hombres pero no en las mujeres. La incidencia de insuficiencia tiroidea descubierta por aumento de TSH se acrecienta en especial en la mujer. Se estima que 4.4 % de la población mayor de 60 años sufre insuficiencia tiroidea. Además la respuesta de los tejidos a la hormona tiroidea está reducida; así se explican los hallazgos clínicos de hipotiroidismo con niveles normales de T3 y T4, la reducción de la termogénesis postprandial y la intolerancia al frío.

HORMONAS ADRENALES - Glucocorticoides: Este eje hipotálamo – hipófiso – adrenal permanece intacto con la edad. El nivel de cortisol, el de ACTH, la respuesta a CRH y a metopirona no cambian. La producción de cortisol y su clearance descenden con la edad. El ritmo circadiano se conserva pero el pico de cortisol se adelanta 3 horas en relación a los jóvenes. Los ancianos tienen cortisol

más alto en el estrés prequirúrgico o en la depresión y el test de dexametasona a menudo falla en la caída del cortisol. Este estado relativo de hipercortisolemia puede contribuir a la osteopenia de la vejez.

Mineralocorticoides: La secreción de aldosterona disminuye con la edad posiblemente debido a la menor actividad de renina. Esto se observa en condiciones basales y durante la estimulación de su secreción con privación de sal – postura de pie y ACTH. El menor clearance oculta la menor producción. La menor actividad de renina y la menor producción de aldosterona pueden explicar la hipotensión ortostática común de hallarla en la vejez.

Andrógenos adrenales: Es el cambio más relevante observado con la edad. La secreción de DHEA declina progresivamente entre los 20 y 90 años. El nivel sérico de la gente de edad es aproximadamente del 5 al 30 % del nivel del joven. Esta adrenopausa podría ser el resultado de la menor actividad de la 17 – 20 desmolasa. También se sugiere que la resistencia a la insulina y el aumento de la adiposidad contribuyen a reducir los niveles de DHEA del género masculino añoso. El significado biológico de este descenso en humanos todavía no es claro.

Médula adrenal: En octogenarios se halló niveles de adrenalina y noradrenalina elevados en comparación al joven. Los niveles de dopamina no cambian. El aumento del nivel de NA se debe a su mayor producción y menor clearance. La respuesta de NA a la postura de pie, al test del frío, a la ingesta de glucosa, y durante el test de tolerancia a la insulina es elevada, mientras la respuesta de A y NA al ejercicio puede estar disminuída. Estos cambios pueden contribuir a las manifestaciones clínicas como la hipotensión ortostática y postprandial, y también a la hipertensión por aumento de la resistencia vascular.

METABOLISMO CÁLCICO: En el envejecimiento ocurre pérdida ósea. La hormona paratiroidea aumenta como consecuencia de la disminución de la formación de 1,25dihidroxicolecalciferol y de la menor absorción intestinal de calcio.

METABOLISMO HIDROCARBONADO: Una de las mayores consecuencias del envejecimiento es la aparición de la diabetes tipo 2. Esta es la resultante de la alteración de la secreción y de la acción de la insulina. El nivel plasmático de glucagon y su clearance no se alteran.

CAMBIOS HORMONALES DE LOS SISTEMAS REPRODUCTIVOS:

DEL HOMBRE: Descenso del nivel de testosterona total y biodisponible.

Descenso del clearance de testosterona.

Descenso de la acumulación de dihidrotestosterona en los tejidos blanco.

Aumento de la unión a SHBG.

Aumento de LH y FSH.

DE LA MUJER: Aumento del nivel de FSH y LH con mayor amplitud de la pulsación en

la postmenopausia reciente. Los ovarios postmenopáusicos son

productores de andrógenos, principalmente testosterona en respuesta al LH.

La producción de estradiol es mínima. El principal estrógeno circulante

en la postmenopausia es la estrona que resulta de la aromatización de los

andrógenos.

BIBLIOGRAFÍA: Stanley G. Korenman, Arshag D. Mooradian, and Victoria Hendrick: Changes in aging men (chapter 7) in MENOPAUSE (edited by Rogerio A. Lobo, Jennifer

Kelsey and Robert Marcus – Academic Press, 2000)

ENDOCRINOLOGY OF AGING (edited by John E. Morley and Lucretia van den

Berg – Humana Press, 2000)

Arturo A. Arrighi BIOLOGIA DEL ENVEJECIMIENTO EN LA MUJER (Editor: Arturo A. Arrighi – Agosto de 2001)

DISTRIBUCION DEL TEJIDO GRASO EN EL ENVEJECIMIENTO

DR. JORGE BRAGUINSKY, EN COLABORACIÓN CON LA DRA. GRACIELA M. JOUFFRÉ

El envejecimiento en general y el del sistema endocrino en particular determinan variaciones profundas en el metabolismo, en el balance energético y en la composición corporal. Lo que interesa aquí es la vinculación entre senescencia del sistema endocrino y el tejido adiposo (TA), con una proyección hacia las consecuencias metabólicas y clínicas de esa vinculación.

El TA es un verdadero órgano distribuido de manera desigual a lo largo del cuerpo. Es histológicamente homogéneo, con sus células (adipocitos) esferoides repletas de triglicéridos (TG) y una pequeña porción del citoplasma arrinconada contra la membrana, en cuyo interior se encuentra el núcleo. En este área se halla la perilipina, una proteína insulino dependiente que parece imprescindible para la función adipocitaria. Las dos poderosas lipasas adipocitarias, la lipoproteínlipasa y la lipasa hormono sensible (intracelular), tienen roles opuestos, la 1ª. fundamental en la lipogénesis, la 2ª. en la lipólisis. El tejido graso es la reserva energética del organismo y deposita o libera energía, bajo la forma de TGH ↔ ácidos grasos libres, en función del momento del balance calórico.

Por otra parte los últimos 10 años han mostrado al TA como un órgano secretor de diversas hormonas, metabolitos, citoquinas, péptidos, etc. Desde la descripción de la leptina unas 120 sustancias han sido adecuadamente identificadas, aunque algunos han elevado este número a 180 sustancias.

Sin duda las principales de ellas son la leptina, la adiponectina, varias citoquinas, como el FNT alfa, el IL-6, el PAI-1, el angiotensinógeno y los esteroides derivados de los andrógenos. La insulina podría no quedar al margen de este listado porque la célula beta pancreática es sensible a los cambios en la masa adiposa para la síntesis de insulina; la hipertrofia adipocitaria, por ejemplo, es un factor importante en la resistencia a la insulina y en el hiperinsulinismo.

La senescencia, así como se acompaña de disminución de la masa magra y ósea, parece asociarse con aumento de masa grasa. En todos los procesos de senescencia pareciera tener un papel importante la disminución de la hormona de crecimiento (GH) y de su mediador, la IGF-1. También la disminución progresiva de la actividad física es importante. En función de esto se ha investigado la administración de GH, en particular GH humana recombinada¹. Es sabido que la GH tiene una acción lipolítica; lo importante es que es mayor en la grasa visceral que en la subcutánea.

ANTIOXIDANTES EN LA PREVENCIÓN DE LAS PATOLOGÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

Dr. Ricardo Ferreira

Director de la Revista Antioxidantes y Calidad de Vida

Director del Centro de Medicina Biomolecul

Los estudios experimentales con insectos y mamíferos superiores demostraron que la suplementación de la dieta con antioxidantes o el aumento de expresión de enzimas antioxidantes en el modelo transgénico, pueden aumentar la expectativa de vida. En primates y humanos, esta experiencia no se ha concretado debido a las limitaciones con el seguimiento alejado.

Respecto a las patologías del envejecimiento, los estudios experimentales y los estudios clínicos epidemiológicos de cohorte longitudinal o de corte transversal demostraron que las dietas ricas en antioxidantes o las concentraciones séricas de antioxidantes guardan una relación inversamente proporcional a la incidencia de patologías del envejecimiento.

Los estudios doble ciego intervencionistas han mostrado discrepancias, particularmente sobre las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Existen buenos resultados con el empleo de antioxidantes en la insuficiencia renal crónica, la enfermedad de Alzheimer y el cáncer de próstata.

SIMPOSIO SÍNDROME METABOLICO: ES UN SÍNDROME EVOLUTIVO EN EL TIEMPO?

INSULINO RESISTENCIA EN LAS DISTINTAS ETAPAS DE LA VIDA DE LA MUJER DR. PABLO ARIAS

En la presentación siguiente se enfocan los cambios en la sensibilidad a la insulina atribuidos a modificaciones hormonales que tienen lugar durante distintas etapas de la vida reproductiva de la mujer. Sabemos que, en sujetos sanos, la resistencia a la insulina (RI), definida operativamente como la incapacidad de (cantidades circulantes fisiológicamente apropiadas de) esta hormona para controlar adecuadamente el metabolismo glucídico, presenta una gran variación, asociada en parte a factores genéticos, pero, sobre todo, al grado de obesidad y a la capacidad aeróbica máxima, dos variables ligadas al estilo de vida. Pero, además, un mismo sujeto puede presentar variaciones en la sensibilidad a la insulina relacionadas con fluctuaciones en los niveles de hormonas que afectan la acción de la insulina a nivel de sus tejidos blanco (hormona de crecimiento o GH, cortisol, hormonas sexuales). Es el caso de las fluctuaciones circadianas de la RI que inducen el “fenómeno del alba” en pacientes con diabetes mellitus, o de la caída de la sensibilidad a la insulina que tiene lugar en las mujeres a lo largo del embarazo o durante la etapa de la postmenopausia, o del incremento transitorio de la RI que ocurre durante la maduración puberal.

Durante la transición puberal normal se produce, además de la aparición de los caracteres sexuales, una marcada aceleración del crecimiento lineal, con aumento del peso, de la masa magra (sobre todo en varones) y de la masa grasa (en ambos sexos). Notables cambios hormonales (principalmente, el aumento de la amplitud y de la frecuencia de los pulsos secretorios de GH) inducen estas modificaciones, y generan, en forma pasajera, alteraciones metabólicas entre las que se cuenta un aumento de la RI, con hiperinsulinemia compensatoria. El aumento de la RI es más marcado en las niñas, y es máximo (en ambos sexos) en el estadio 3 de Tanner (T3), coincidiendo, de acuerdo a algunos autores, con los niveles máximos de secreción de GH. Durante el estadio T5 estas alteraciones se revierten, alcanzando la sensibilidad a la insulina valores cercanos a los prepuberales (y también a los del adulto). Las modificaciones en el peso y en la composición corporal que tienen lugar durante el desarrollo puberal no son los responsables directos de las variaciones en la RI, ya que dichas modificaciones persisten en los adolescentes una vez concluido el brote puberal,

mientras que la sensibilidad a la insulina regresa a valores prepuberales. Sorprendentemente, la acción de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas no se ve alterada, de donde se deduce que hay un incremento neto del anabolismo proteico. Esta es una de los posibles “ventajas” generadas por el aumento de la RI. Además, aumenta la fracción libre del IGF-1 (por caída de la IGF-BP1 asociada a la hiperinsulinemia), potenciando los efectos de este factor de crecimiento, y disminuye la lipogénesis (formación de triglicéridos a partir de glucosa), por lo que se considera que la RI generada durante el desarrollo puberal tiende a limitar la acreción de tejido adiposo.

La adaptación metabólica al embarazo está destinada, en los mamíferos, a aumentar la provisión de nutrientes necesarios para el crecimiento y el requerimiento energético del feto. El desarrollo de RI contribuye a aumentar el aporte de glucosa y de aminoácidos al feto. Nuevamente, cambios hormonales (aumento de la secreción de progesterona y, fundamentalmente, de lactógeno placentario) subyacen a este incremento en la RI, aunque también ha sido involucrado el aumento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres en la caída de la sensibilidad a la insulina.

La prevalencia del síndrome de RI (o síndrome metabólico) y de eventos cardiovasculares aumenta tras la menopausia. La transición relacionada con el cese de la función folicular lleva a una disminución de los niveles de estrógenos, con un período de exceso relativo en la acción androgénica y tendencia al aumento de los depósitos viscerales de grasa. Entre las consecuencias de estos cambios hormonales y del patrón de distribución adiposa se cuenta el incremento de la RI. Estos mecanismos pueden tender a la auto perpetuación, ya que la hiperinsulinemia aumentaría la producción ovárica de andrógenos y la fracción libre de testosterona circulante. Otros factores, como la caída de los niveles de dehidroepiandrosterona y de su sulfato, han sido propuestos como responsables (al menos parciales) de las alteraciones metabólicas presentes en mujeres postmenopáusicas. El reemplazo estrogénico durante esta etapa tiene, para algunos autores, un efecto favorable sobre la acción de la insulina. Sin embargo, no existe unanimidad al respecto de esta aseveración. Las discrepancias halladas pueden ser atribuidas a factores metodológicos como el método utilizado para medir IR, el reemplazo estrogénico administrado (dosis, vía, administración concomitante de progestágenos).

“S-PCO DEL NACIMIENTO A LA SENESCENCIA ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS Y EVOLUTIVOS”

DRA. TERESA SIR PETERMANN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una disfunción endocrina metabólica que se presenta a lo largo de toda la vida de la mujer con muchas facetas desconocidas. El SOP tendría una base genética en la cual incidirían factores ambientales en su expresión. Entre ellos destacan los eventos que se producen durante la vida intrauterina como son el retardo del crecimiento intrauterino que dará origen a niños pequeños para la edad gestacional (PEG) y la exposición prenatal a andrógenos (EPA). Ambas condiciones producirían una serie de cambios del eje reproductivo y de la homeostasis glucídica del feto femenino los que se harían evidentes en su vida postnatal y semejarían aquellos descritos en el SOP. No obstante, hasta la fecha no se ha establecido del todo el impacto que pudieran tener estos eventos en el feto masculino. Se ha planteado que los niños PEG tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico en la vida adulta y se ha sugerido además, una relación entre el bajo peso de nacimiento y el desarrollo posterior de SOP. A este respecto hemos podido establecer que el antecedente de PEG es mayor (18.4%) en mujeres SOP que en mujeres cíclicas normales (7.5%) y, por otro lado, que la prevalencia de PEG es significativamente mayor en los niños nacidos de madres SOP (14.5%) en comparación a los de madres controles (2.0%) pareadas al inicio del embarazo por edad e índice de masa corporal, todo lo cual sugiere una relación entre PEG y SOP como ha sido previamente propuesto. Respecto al segundo determinante pre-natal, se ha planteado que la EPA estaría relacionada con la etiopatogenia del SOP. Estudios experimentales han mostrado

que hembras sometidas a EPA desarrollan rasgos postpuberales típicos de SOP. En humanos, se ha observado que mujeres portadoras de una deficiencia de la 21-hidroxilasa se autoandrogenizan durante la vida fetal desarrollando un SOP secundario en la vida postnatal. Estas observaciones sugieren que la EPA de origen materno y/o fetal sería un posible mecanismo etiopatogénico para el desarrollo de SOP. Recientemente, hemos establecido que las embarazadas SOP presentan niveles elevados de andrógenos pudiendo constituir una fuente de exceso de andrógenos para el feto, asemejando al modelo experimental. No obstante, se desconoce si la gónada fetal de estos niños pudiese ser una fuente de excesiva producción de andrógenos condicionando una autoandrogenización, similar a lo descrito para el déficit de la 21-hidroxilasa. Con este objetivo determinamos la concentración de esteroides sexuales en sangre venosa de cordón en hijos/as de madres SOP y controles sanos pareadas por edad, IMC y edad gestacional. Contrariamente a lo esperado, pudimos establecer que la concentración de testosterona total fue significativamente menor en los hijos varones de madres SOP que en los hijos varones de madres controles lo que hacia poco probable que la testículo fetal de estos niños fuese una fuente de excesiva producción de andrógenos para condicionar una autoandrogenización. Por el contrario los datos sugerían más bien una disfunción de la gónada masculina. Con el fin de profundizar en el estudio de la función gonadal del hijo nacido de madre SOP, efectuamos un test de lupron entre el 2°-3°mes de vida (ventana de activación gonadal) en hijos de madres SOP y de madres normales observando nuevamente una concentración significativamente más baja de testosterona post-estimulo en los hijos SOP. Estas observaciones sugieren que el fenotipo SOP se inicia precozmente en la vida del varón.

IDENTIFICACION DE QUIENES CONFORMAN LOS GRUPOS DE RIESGO COMO MEDIDA PREVENTIVA

LEÓN E. LITWAK

La Enfermedad Cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en nuestro medio. La Argentina ocupa el 4to. lugar en América por su elevada tasa de mortalidad por ECV según datos de la OPS. Los principales factores de riesgo (FR) asociados a ECV son las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, dislipidemia, obesidad (generalizada y/o central), hipertensión arterial, tabaquismo y sedentarismo. Existen diferentes estudios de prevalencia de FR, pero éstos fueron realizados (tanto en nuestro país como en otros lugares) solo en población general. Por lo tanto, se puede considerar de particular utilidad evaluar la presencia de estos FR en una muestra representativa de una **población presuntamente sana** (como serían donadores de sangre). Dado de que no existen datos previamente comunicados se decidió establecer la prevalencia de los FR y la prevalencia de **Insulinorresistencia (IR) y Síndrome Metabólico (SM)** en esta subpoblación. El objetivo fundamental de estas observaciones es aportar datos epidemiológicos para poder contribuir, en definitiva, a diseñar Programas de Prevención Primaria y establecer en que momento y en que población convendría comenzar la búsqueda de factores de riesgo. En un estudio multicéntrico incluyendo 5 hospitales de Capital Federal (Aeronáutico Central, T. Alvarez, C. Durand, , Italiano de Buenos Aires, y J. M. Ramos Mejía) y 2 de la Provincia de Buenos Aires (Fundación Hematológica Sarmiento y A. Posadas) se evaluaron variables antropométricas tales como peso, talla y perímetro de cintura (PC). Se determinó además, la tensión arterial (TA) en una sola toma previa a la extracción de sangre. Asimismo se realizó una encuesta para establecer diferentes grados de actividad física y consumo de tabaco. Se incluyeron en este estudio 165 mujeres (Edad $X \pm DS$: 37 \pm 12 años) y 420 varones ($X \pm DS$: 36 \pm 11 años) de los que se obtuvieron muestras de sangre en ayunas (12 hs.) para determinar Colesterol total (CT), Colesterol-HDL (HDL-C), Triglicéridos (TG), Glucosa (G), Insulina (I), y TSH. Se calculó Índice de Masa Corporal (IMC) para determinar sobrepeso (IMC peso/talla²: 25-29.9 –SP-) y obesidad (IMC \geq 30 –O-), Colesterol-LDL (LDL-C) y el Homeostasis Model Assessment

(HOMA) para establecer el grado de IR. Se evaluó la prevalencia de SM según criterios de la ATP III. Se incluyó el cálculo de HOMA por ser uno de los índices más utilizados en la práctica para determinar IR.

RESULTADOS:

Variable	MUJERES				VARONES			
	N *	Media	SD	Mediana	N *	Media	SD	Mediana
IMC	164	26.1	4.8	25.5	419	27.3	3.9	26.9
Cintura (cm)	165	84.9	12.4	83	416	93.8	12.2	93.5
TAS (mmHg)	163	121.0	16.6	120	416	125.9	15.0	120
TAD(mmHg)	164	77.2	11.3	80	416	80.5	11.7	80
CT (mg/dl)	110	179.2	36.3	177	303	190	44.7	189
HDL-C(mg/dl)	110	43.4	11.8	42	303	36.2	9.8	35
LDL-C (mg/dl)	108	118.5	33.1	116.4	290	127.9	39.1	125
TG (mg/dl)	111	87.4	**	74	303	131,6	**	97
Gluc. (mg/dl)	99	93.4	61.8	81	287	94.1	39.1	89
Insulina (uU/ml)	113	8.04	5.4	6.7	305	8.6	5.8	7.3
HOMA	73	1.9	1.7	1.4	227	2.1	1.8	1.7
TSH	114	1,7	1.3	1.5	313	1.9	2.1	1.5

*: Se observó mayor proporción de varones, **: No se obtuvo DS por la gran dispersión.

El 37.7% de la población manifestó diferentes grados de tabaquismo, mientras que el 48.3% presentó hábitos sedentarios.

Prevalencias de los diferentes FR: 1) SP 37.2% en mujeres y 49.5% en hombres, 2) O: 18.3% y 21.6% respectivamente, 3) PC > 88 cm en el 37% de las mujeres y > 102 cm en 24.3% de hombres, 4) TA > 130/80 mmHg en 26.3% de las mujeres y en 42.4% de los hombres (sin que esto pueda ser interpretado como hipertensión arterial), 5) Glucemia Alterada de Ayuno (110 a 126 mg/dl) y Glucemia entre 126 y 199 mg/dl en una sola determinación: 3% y 5.9% respectivamente, 6) Diabetes Mellitus (G ≥ 200 mg/dl): 4% y 2.1 % respectivamente, 7) Hipercolesterolemia (≥200 mg/dl): 27.2% y 41.4% respectivamente, 8) Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dl): 9.9% y 26% respectivamente, 9) Insulinorresistencia (HOMA > 3): 13.6% y 25.4% respectivamente, 10) SM: 14.4% y 21.7% respectivamente. 11) los valores de TSH son similares a las descriptas en población general.

CONCLUSIONES:

La incidencia de ECV es cada vez mayor. Además, ésta aparece y se desarrolla en poblaciones cada vez más jóvenes. Esto ocurre tanto en países industrializados como en aquellos que están en vías de desarrollo como el nuestro. Sería útil detectar los FR que condicionan la aparición de las ECV en edades más tempranas y en poblaciones supuestamente sanas para poder instrumentar Programas de Prevención Primaria en ellos. Una de las formas de encontrar precozmente dichos FR, es evaluar su presencia en una población joven y presuntamente sana, tal como son los dadores de sangre o bien en personas que realicen exámenes preocupacionales, prenupciales, etc. Destacamos que si bien la subpoblación estudiada está constituida en su mayoría por varones (2/3) esto no invalidaría las conclusiones. Nuestros hallazgos demuestran la presencia de inadecuados hábitos de vida, diferentes alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, dislipidemia, insulinorresistencia Síndrome Metabólico, todos considerados como FR de ECV, aún en individuos jóvenes y presuntamente sanos. De este tipo de observaciones se concluye que existirían ciertos momentos de la vida y ciertas situaciones que podrían ser aprovechadas para investigar la presencia de FR tales como:

- 1) Embarazo
- 2) Exámenes de salud escolares y/o universitarios
- 3) Exámenes preocupacionales
- 4) Exámenes prenupciales

La sarcopenia originada en el déficit de GH se asocia con insulinoresistencia. Los cambios durante la menopausia a favor de un aumento franco en la mujer de grasa abdominal (tanto perivisceral como subcutánea) es otro hecho clínicamente importante. Finalmente los recientemente conocidos fenómenos de la apoptosis adipocitaria se discutirán en la presentación

MARTES 20 DE ABRIL DE 2004

SIMPOSIO AVANCES EN REPRODUCCIÓN

DIALOGO OOCITO-ESPERMATOZOIDE

VANESA RAWE, PHD.

Pittsburgh Development Center, MWRI, Dept. of Ob-Gyn- Reprod Sci and Cell Biol-Phys, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA.

La mayoría de los oocitos de mamíferos están detenidos en metafase de la segunda división meiótica antes de ser fecundados. La activación de un oocito quiescente por parte de un espermatozoide capaz de fecundar, resulta en la culminación de la segunda meiosis y la expulsión de las cromátides hermanas de cada uno de los cromosomas maternos en forma de segundo cuerpo polar, evento que se acompaña por un bloqueo de la poliespermia por exocitosis de los gránulos corticales. Al igual que la ovogénesis, la espermatogénesis atraviesa dos divisiones meióticas que resultan en la haploidización del material genético paterno. El paso final de la espermatogénesis, la espermiogénesis, genera estructuras del espermatozoide únicas designadas para asegurar la movilidad espermática y el transporte a través del tracto genital femenino y las cercanías al oocito.

El proceso de fecundación culmina con la unión de cromosomas paternos y maternos que darán lugar al genoma embrionario. Este evento requiere la migración del núcleo del oocito hacia el núcleo del espermatozoide en descondensación (pronúcleos femeninos y masculinos respectivamente). Mientras que los microfilamentos y filamentos intermedios forman la red de citoesqueleto en los oocitos de mamíferos, el papel crucial de la movilidad de las organelas en los cigotos ha sido atribuido a los microtúbulos. Los microtúbulos proveen las vías a través de las cuales ocurre la aposición de los pronúcleos, en su mayoría desde el extremo menos (-), en donde existen proteínas motoras. Hasta el momento no se ha caracterizado el mecanismo molecular de asociación de los pronúcleos al citoesqueleto, ni la función de proteínas motoras durante esta migración. Basados en la dirección de migración que toma el pronúcleo femenino (hacia el polo negativo de los microtúbulos), nuestro grupo (Payne et al, 2003, Journal of Cell Science) propuso un papel mediador de proteínas motoras como dineína (dynein) y dinactina (dynactin). Los resultados muestran que dineína se asocia alrededor del pronúcleo femenino interactuando con el complejo de poros nucleares (membrana

-
- 5) Exámenes predonación de sangre
 - 6) Presencia de disfunción eréctil en varones

PCOS AND CARDIOVASCULAR DISEASE- SCREENING AND PREVENTION

DR. RICHARD LEGRO

Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) are often *a priori* assumed to be at increased risk for cardiovascular disease (CVD) given the high prevalence of the metabolic syndrome X among them.

nuclear) y filamentos intermedios, mientras que dinactina se localiza en la superficie de ambos pronúcleos.

En la presente exposición se discutirán algunos ejemplos de importancia en el estudio de la biología celular de la fecundación en mamíferos. En especies como bovinos, monos y humanos, durante la meiosis femenina, la reducción genómica se acompaña de reducción de centríolos. Por el contrario, los oocitos de ratón retienen los centríolos durante la maduración meiótica, con lo cual la herencia del centrosoma es estrictamente materna.

Tradicionalmente, la falla de fecundación ha sido explicada simplemente por el desbalance cromosómico de las gametas masculina y/o femenina. Hoy en día, el estudio de distintas estructuras celulares, a través de técnicas de biología celular y molecular, nos abre las puertas hacia un mejor entendimiento de los problemas de infertilidad aún sin resolver.

NUEVAS ALTERNATIVAS DE INDUCCIÓN DE OVULACIÓN: INHIBIDORES DE LA AROMATASA. DRS. VERÓNICA ALAM^A Y DONALD TREDWAY^B

^aReproductive Health Clinical Development Unit, Serono Inc., Rockland, Massachusetts, U.S.A.

^bReproductive Health Clinical Development Unit, Serono S.A., Geneva, Switzerland

La aromatasa es la enzima responsable de la conversión de andrógenos en estrógenos a nivel ovárico. El uso de inhibidores de aromatasa produce una caída de los niveles periféricos de estradiol que determina un feedback negativo al eje hipotálamo-hipófisis y la consecuente liberación de gonadotropina, especialmente de FSH. La principal ventaja de su uso comparado a clomifeno es que el inhibidor de aromatasa no ocupa los receptores de estradiol por lo tanto carece de efecto antiestrógeno a nivel de endometrio y moco cervical.

Anastrozole es un inhibidor de aromatasa, no esteroide, de tercera generación, tiene administración oral y una vida media muy corta (~40 horas). Anastrozole en dosis de 1 mg/día disminuye los niveles de estrógenos en 97%, sin ningún efecto en los receptores. Mas aún, estudios en ratones han demostrado que anastrozole no altera la formación del huso meiótico y que los ovocitos fertilizados tienen un desarrollo embrionario comparable a los controles. Estudios toxicológicos en modelos animales no han mostrado efectos teratogénicos del Anastrozole comparado a Citrato de Clomifeno y letrozole.

Un estudio en fase I, en voluntarias mostró que los niveles plasmáticos de estradiol alcanzan la máxima caída 3-6 horas luego de la administración de Anastrozole en dosis única. Los niveles de

FSH aumentaron entre 13 y 75% dependiendo de la dosis usada a las 24 horas de administrada la droga. Todas las voluntarias reclutaron un folículo y no hubo efecto sobre la maduración endometrial. Los inhibidores de la aromatasa representan una alternativa promisoriosa al clomifeno para induccion de ovulación, sin embargo se necesitan mayores estudios para su uso potencial en esta indicación.

**HOMEOSTASIS DEL CUERPO LÚTEO EN AUSENCIA Y PRESENCIA EMBRIONARIA
CARLOS A. NAGLE
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN REPRODUCCIÓN HUMANA Y EXPERIMENTAL.
INSTITUTO UNIVERSITARIO CEMIC. BUENOS AIRES.**

El cuerpo lúteo (CL) es el producto de la transformación estructural y funcional del folículo ovulatorio. Factores angiogénicos y mitógenos activados por LH determinan un reordenamiento vascular y la multiplicación de células tecales, células endoteliales y fibroblastos. Las células granulosa, LH sensibles, detienen sus mitosis y se hipertrofian, conformando la población de células lúteas grandes (1-2). Una secreción basal y pulsátil de LH sustenta la función de las células lúteas (3-4) cuyo producto, la progesterona, depende de la actividad de cuatro proteínas. La proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR), el citocromo P450_{scc}, la enzima 3 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa y el propio receptor de progesterona (5-6). La concentración de estos péptidos es LH dependiente mientras que la actividad parece estar autocrinamente regulada por el complejo progesterona-receptor y su interacción con el DNA (6-7), Curiosamente, en las células lúteas, el complejo progesterona-receptor comparte el mismo elemento respondedor del DNA que el complejo glucocorticoide-receptor. Este hecho explica algunas acciones reguladoras de los glucocorticoides sobre la función lútea y a su vez crea un ámbito de acción para el cortisol sintetizado por el propio ovario a partir de cortisona circulante (8-9). En ausencia de un embrión implantado, el CL esta predestinado a un breve período de vida. La luteólisis, un proceso neuroendocrino que posibilita el reinicio de la foliculogénesis (10-12) es desencadenada por la llegada al ovario de pulsos de prostaglandina F₂ α (PF₂ α), la luteolisina de los mamíferos (11,13-14). En la mayoría de éstos, la elevación de estradiol en la fase lútea media incrementa la producción de oxitocina por las células luteas grandes la cual podría llegar vía axonal directa al endometrio y aumentar la producción de PF₂ α la cual llega al ovario por contracorriente sanguínea, evitando así su degradación en la circulación general. En estos animales, la histerectomía induce un alargamiento de la fase lutea (11). Debido a que, en los primates, la histerectomía no prolonga la fase lútea (15), relativizó el rol del útero en la luteólisis en el ser humano y se consideran 2 hipótesis para explicar el fenómeno. La primera sostiene que la luteólisis sería desencadenada por la secuencia aumento de estradiol - aumento de PF₂ α , pero dentro del propio ovario (13, 15-16). La segunda, basada en el hecho que el CL carece de receptores estrogénicos (17), sostiene que la luteólisis es causada por el descenso gonadotrófico inducido por estrógenos y consecuente disminución en la producción de progesterona, un hecho que se asocia al aumento intraovárico de PF₂ α (18).

Curiosamente, al igual que en la mayoría de los mamíferos, el CL de la mujer también sintetiza oxitocina (19), lo cual plantea la posibilidad de un mecanismo luteolítico idéntico y sumamente eficaz para todos los mamíferos. Los siguientes hallazgos sustentan esta tercera hipótesis. En los primates,

útero y ovarios se encuentran comunicados por vasos y axones (20-22). Las células lúteas producen oxitocina y el endometrio basal concentra a sus receptores (19,23). El endometrio incrementa la producción de PF2 α a medida que se aproxima la luteólisis (24) y la PF2 α puede ser transportada directamente desde el útero al ovario (20,25). En ausencia del útero o su disfunción, el sistema luteolítico intraovárico puede mantener la ciclicidad, aunque con irregularidades (26-27).

La regresión final del CL se cumple en 2 etapas. Una funcional y reversible cuya manifestación es el descenso de progesterona por efecto bloqueo de la PF2 α sobre el clivaje de colesterol (28). La siguiente, estructural e irreversible, con apoptosis y proliferación macrofágica (29-30).

En presencia de un embrión, las células lúteas pequeñas, ex tecales, responden a los primeros pulsos de HGC (2) que pueden llegar directamente al ovario, cuando el embrión transita la trompa o cuando arriba al útero, alrededor del día 5-6 post-ovulación, para implantarse en el día 7-8 (31). Es justamente en esa edad embrionaria cuando la HGC comienza a ser detectable en el medio en el que se desarrolla el embrión (32). El pasaje directo y selectivo de la HGC desde el útero al ovario continente del cuerpo lúteo ha sido demostrado (20) y el fenómeno se relacionaría a una vasodilatación selectiva de los vasos útero-ovaricos del ovario ovulatorio (33), probablemente inducida por la relaxina originada en las células lúteas grandes. La relaxina induce la secreción de glicodelina por el endometrio (34), erróneamente considerada proteína específica y temprana del embarazo.

La HGC revierte la luteólisis funcional y esta capacidad se extiende mientras la luteólisis estructural no se haya completado (35-36). La HGC puede detener la luteólisis estructural, probablemente por activación de la conversión cortisona-cortisol intraovárico (10), incrementando la actividad StAR, bloqueando la producción de oxitocina por las células lúteas grandes y la síntesis de PF2 α endometrial (11).

La mayoría de las pérdidas gestacionales tempranas suceden sin constatarse un déficit del CL (37). La insuficiencia lútea temprana es secundaria a fallas ovulatorias (38-39), por ende no existe el embarazo. La insuficiencia tardía obedece a fallas de implantación o desarrollo del embrión y es secundaria a un déficit de HCG (40-41).

En resumen, la función del CL está condicionada a la calidad folicular y evacuación ovular. En la mayoría de los mamíferos, en ausencia embrionaria, las células lúteas están predestinadas a una breve subsistencia. La presencia embrionaria extiende su vida, cubriendo las necesidades de progesterona de los primeros 60 días del embarazo de una mujer o la duración total del embarazo del elefante, 640 días.

Dr. Carlos A. Nagle: Miembro de la Carrera del Investigador del CONICET, Argentina.

e-mail: cnagle@cemic.edu.ar

REFERENCIAS

- 1.- Richards JS, Russell DL, Ochsner S, Hsich M, Doyle KH, Falender AE, Lo YK, Chidananda Sharma S.: Novel signaling pathways that control ovarian follicular development, ovulation and luteinization. *Rec Prog Horm Res* 57: 195-220, 2002
- 2.- Jones GS.: Corpus luteum: composition and function. *Fertil Steril* 54: 21-26, 1990
- 3.- Hutchison JS, Zeleznik AJ.: The rhesus monkey corpus luteum is dependent on pituitary gonadotropin secretion throughout the luteal phase of the menstrual cycle. *Endocrinology* 115: 1780-1786, 1984.
- 4.- Mclachlan RI, Cohen NL, Vale WW, Rivier JE., Burger HG, Bremner WJ, Soules DMR. The importance of luteinizing hormone in the control of inhibin and progesterone secretion by the human corpus luteum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68: 1078-1085, 1989.

- 5.- Kohen P, Castro O, Palomino A, Muñoz A, Christenson LK, Sierralta W, Carvallo P, Strauss JF, Devoto L. The Steroidogenic Response and Corpus Luteum Expression of the Steroidogenic Acute Regulatory Protein after Human Chorionic Gonadotropin Administration at Different Times in the Human Luteal Phase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 3421-3430, 2002
- 6.- Duffy DM, Stouffer RL.: Gonadotropin versus steroid regulation of the corpus luteum of the rhesus monkey during simulated early pregnancy. *Biol Reprod* 57: 1451-1460, 1997.
- 7.- Duffy DM, Stouffer RL.: Progesterone receptor messenger ribonucleic acid in the primate corpus luteum during the menstrual cycle: Possible regulation by progesterone. *Endocrinology* 136: 1869-1876, 1995.
- 8.- Nagle CA, Paul N, Mazzoni I, Quiroga S, Torres M, Mendizabal A, Farinati Z.: Interovarian relationship in the secretion of progesterone during the luteal phase of the capuchin monkey (*Cebus apella*). *J Reprod Fertil* 84: 389-396, 1989
- 9.- Lahoz M, Nagle C, Porta M, Castiñeira K., Quiroga S, Torres M, Mendizabal A.: Effects of dexamethasone on progesterone production and clearance rate during the luteal phase in Cebus monkeys. *Gynecological Endocrinology*, 13 (supplement 2): 154, 1999.
- 10.- Lahoz M, Nagle C, Porta M, Mendizabal A.: Conversión cortisona-cortisol por el folículo preovulatorio en monas Cebus (*Cebus apella*). Influencia de la luteinización. *Medicina* 62 (5):427 (abst 147) 2002.
- 11.- McCracken JA, Custer EE, Lamsa JC.: Luteolysis: A neuroendocrine-mediated event. *Physiological Reviews* 79:263-323, 1999
- 12.- Goodman AL, Hodgen GD.: Antifolliculogenic action of progesterone despite hypersecretion of FSH in monkeys. *Am J Physiol* 243: E387-E397, 1982
- 13.- Auletta FJ, Flint APF.: Mechanisms controlling corpus luteum function in sheep, cows, nonhuman primates and women especially in relation to the time of luteolysis. *Endocrine Reviews* 9: 88-108, 1988.
- 14.- Zeleznik A J, Benyo DF.: Control of follicular development, corpus luteum function and the recognition of pregnancy in higher primates. In: *The Physiology of Reproduction* (2nd ed.), edited by E. Knobil and J. D. Neill. New York: Raven, p. 751-782, 1994.
- 15.- Knobil E.: On the regulation of the primate corpus luteum. *Biol Reprod* 8:246-258, 1973
- 16.- Auletta FJ, Caldwell BV, Speroff I.: Prostaglandin F-2 α induced steroidogenesis and luteolysis in the primate corpus luteum. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 405-407, 1973
- 17.- Stouffer R L., Duffy DM.: Receptors for sex steroids in the primate corpus luteum: new insight into gonadotropin and steroid action. *Trends Endocrinol Metab* 6: 83-89, 1995.
- 18.- Auletta FJ, Kamps DL, Wesley M, Gibson M.: Luteolysis in the rhesus monkey: Ovarian venous estrogen, progesterone and prostaglandin F-2 α metabolite. *Prostaglandins* 27: 299-310, 1984
- 19.- Khan Dawood FS, Dawood MY. Potential relevance of neurohypophysial hormones to ovarian physiology. *Semin Reprod Endocrinol* 7:61-68, 1989
- 20.- Nagle CA, DiGiano L, Paul N, Terlato M, Quiroga S, Mendizabal AF.: Inter-ovarian communication for the control of follicular growth and corpus luteum function in the Cebus monkey. *Am J of Primatol* 34:19-28, 1994.
- 21.- Nagle C, Lahoz M, Porta M, Puissant V, Farinati Z, Mendizabal A.: Morphological and functional evidences for a direct control of luteal function by the uterus in the Cebus monkey.

- Gynecological Endocrinology, 13: 153, 1999.
- 22.- Einer-Jensen N, Hunter RH.: Physiological and pharmacological aspects of local transfer of substances in the ovarian adnexa in women Hum Reprod Update 6:132 - 138, 2000
- 23.- Einspanier A, Bielefeld A, Kopp JH. Expression of the oxytocin receptor in relation to steroid receptors in the uterus of a primate model, the marmoset monkey. Human Reproduction Update 4:634-646, 1998
- 24.- Eldering JA, Nay MG, Hoberg LM, Longcope C, McCracken JA. Hormonal regulation of endometrial prostaglandin $F_{2\alpha}$ production during the luteal phase of the rhesus monkey. Biol Reprod 49:809-815, 1993
- 25.- Einer-Jensen N.: Decreased endometrial blood flow and plasma progesterone level after instillation of 10 μ g prostaglandin $F_{2\alpha}$ into the lumen of uteri of rhesus monkeys. Prostaglandins 4:517-522, 1973
- 26.- Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA.: Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. Obstet Gynecol 68:847- 849, 1986
- 27.- Vuorento T, Mäenpää J, Huhtaniemi I. Follow-up of ovarian endocrine function in premenopausal women after hysterectomy by daily measurements of salivary progesterone. Clin Endocrinol (Oxf) 36:505-510, 1992
- 28.- Grusenmeyer DP, Pate JI.: Localization of prostaglandin $F_{2\alpha}$ inhibition of lipoprotein use by bovine luteal cells. J Reprod Fertil 94: 311-318, 1992
- 29.- Fraser HM, Lunn SF, Cowen GM, Illingworth PJ.: Induced luteal regression in the primate: evidence for apoptosis and changes in *c-myc* protein. J Endocrinol 147: 131-137, 1995.
- 30.- Morales C, García-Pardo L, Reymundo C, Bellido C, Sánchez-Criado J E, Gaytán F.: Different patterns of structural luteolysis in the human corpus luteum of menstruation. Human Reproduction 15: 2119-2128, 2000.
- 31.- Stouffer RL and Hearn JP. Endocrinology of the transition from menstrual cyclicity to pregnancy in primates. In: Bazer FW, Endocrinology of Pregnancy. Humana Press, New Jersey, pp 35-57, 1998
- 32.- Fishel SB.: Uterine histology, biochemistry and secretions. En: Edwards R, Purdy JM, Steptoe PC, Implantation of the Human Embryo. Academic Press, London pp 47-63, 1985
- 33.- Scholtes MCW, Wladimiroff JW, van Rijen HJM, Hop WCJ.: Uterine and ovarian flow velocity waveforms in the normal menstrual cycle: a transvaginal Doppler study. Fertil Steril 52:981-985, 1989
- 34.- Stewart DR, Erikson MS, Erikson ME, Nakajima ST, Overstreet JW, Lasley BL Amento EP, Seppala M.: The role of relaxin in glycodelin secretion. J Clin Endocrinol Metab 82:839,846, 1997.
- 35.- Auletta FJ, Kelm LB.: Mechanisms controlling corpus luteum function in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*): inhibitory action of hCG on luteolysis induced by $PGF_{2\alpha}$. J Reprod Fertil 102:215-220, 1994.
- 36.- Castracane VD, Stevens V, Knickerbocker J, Powell J, Randolph M, Gimpel T.: Late luteal rescue in

- the baboon (*papio cynocephalus*). Human Reproduction Update 4:383-388, 1998
- 37.- Baird DD, Weinberg CR, Wilcox AJ, McConnaughey DR, Musey PI, Collins DC.: Hormonal profiles of natural conception cycles ending in early, unrecognized pregnancy loss. J Clin Endocrinol Metab 72:783-800, 1991.
- 38.- diZerega GS, Hodgen GD.: Luteal phase dysfunction infertility: a sequel to aberrant folliculogenesis. Fertil Steril 35: 489-499, 1981.
- 39.- Katz E.: The luteinized unruptured follicle and other ovulatory dysfunctions. Fertil Steril 50:839-850, 1988.
- 40.- Sauer MV, Gorrill MJ, Rodi IA, Yeko TR, Buster JE.: Corpus luteum activity in tubal pregnancy. Obstet Gynecol 71:667-670, 1988.
- 41.- Edwards RG.: Normal and abnormal implantation in the human uterus. En: Edwards R, Purdy JM, Steptoe PC, Implantation of the Human Embryo. Academic Press, London pp 303-333, 1985

SIMPOSIO ESTADO ACTUAL EN LA INVESTIGACIÓN DE LA AMENORREA. BASES FISIOPATOLÓGICAS

ASPECTOS CITOGENÉTICOS Y MOLECULARES DE LA FUNCIÓN AMENORREA GADOW EC.

CAUSAS GENÉTICAS DE AMENORREA: Se han identificado los mecanismos genéticos de algunas formas de amenorrea tanto primaria como secundaria, lo que contribuye eficazmente al manejo clínico de estas pacientes. Asimismo, con una historia familiar completa, preferentemente una genealogía, es posible sospechar un trastorno de origen hereditario.

FALLA OVÁRICA CON CARIOTIPO ANORMAL: La mayoría de las anomalías cromosómicas se manifiestan desde el nacimiento, pero existen algunos defectos que pueden expresarse recién en la pubertad o adolescencia, en forma de amenorrea primaria o secundaria, o falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Mosaicismos: 45,X/46,XX: es la forma más común de mosaicismo asociado a disgenesia gonadal.

Anomalías Cromosómicas Estructurales: Las deleciones del cromosoma X pueden producir falla ovárica. El análisis de las alteraciones estructurales del cromosoma X reviste interés en la práctica clínica, ya que puede relacionarse con el fenotipo. Se presentará la experiencia de nuestro grupo en el estudio de distintos tipos de anomalías estructurales.

FALLA OVÁRICA CON CARIOTIPO NORMAL: Existen muchos genes autosómicos que causan falla ovárica precoz, y puede predecirse con seguridad que muchos más serán descubiertos en el futuro inmediato, sobre la base de los genes que ya han sido identificados en ratones.

Cariotipo 46,XY: La disgenesia gonadal con cariotipo 46,XY se presenta en pacientes con genitales externos femeninos, vagina, útero y trompas de Falopio. La altura es normal y, en general, no presentan anomalías somáticas. El motivo de consulta puede ser amenorrea primaria.

CONCLUSIONES: En la evaluación de una paciente con amenorrea y falla ovárica, la búsqueda de anomalías cromosómicas resulta de suma utilidad. A partir de un diagnóstico genético preciso, se pueden evitar estudios diagnósticos innecesarios y realizar un mejor asesoramiento respecto de la salud reproductiva.

Por otra parte, las mutaciones en cromosomas autosómicos identificadas en la actualidad producen una falla ovárica que se manifiesta principalmente en la pubertad. Se trata, en su mayoría, de mutaciones autosómicas recesivas muy poco frecuentes que causan una pérdida de función. La frecuencia de detección de estas mutaciones irá aumentando a medida que se realicen estudios

prospectivos y se evalúen causas genéticas en un mayor número de mujeres con problemas reproductivos. Cabe destacar que la mayoría de estas entidades se encuentran en investigación y no suponen, por el momento, una búsqueda rutinaria en la evaluación clínica inicial de la paciente con amenorrea.

THE ROLE OF LEPTIN IN THE PATHWAY TO AMENORRHEA MICHELLE WARREN

Considerable evidence suggests that leptin may be a mediator of reproductive function in women and integrates reproduction with energy homeostasis. Leptin is known to initiate puberty in leptin deficient animals and can reverse the effects of fasting on the reproductive processes in a variety of species. There is also a minimal level which appears to be necessary to maintain fertility although this may be highly variable. Energy deficiency such as seen in exercise related amenorrhea may compromise the diurnal variation of leptin although research in anorexia nervosa suggests that this variation is maintained at a lower level. The metabolic signal to reproduction may involve leptin as a pathway and a variety of mechanisms have been postulated. This includes a possible signal directly from the fat cell via a hypothalamic-pituitary-ovarian pathway or by modifying fuel oxidation or other processes such as gastric emptying. The role of fasting in suppressing GnRH and the possible role of leptin and other energy related peptides will be reviewed. Recent data also suggests that the osteoporosis seen in hypothalamic amenorrhea may involve leptin as a common pathway as leptin receptors have been found in bone. Future directions in terms of treatment will be discussed.

“TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS QUE AFECTAN EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-GONADAL” DRA. MARÍA INÉS MARTÍNEZ – URUGUAY

La oferta creciente de fármacos, sobre todo aquellos de uso corriente y su fácil accesibilidad, obligan al clínico práctico a profundizar sus conocimientos en los mecanismos de acción de los mismos y sus posibles repercusiones en otros sistemas ajenos al que motivó la indicación inicial. En el caso específico de los tratamientos que afectan el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) e inducen amenorrea (Am), se diferencian aquellos que obedecen a un objetivo terapéutico de los que representan un efecto colateral indeseable.

1) **Amenorrea terapéutica:** En la década de los 60 se utiliza por primera vez este término para denominar a la Am. inducida por fármacos con una finalidad terapéutica, ya sea para mejorar las condiciones hemodinámicas en pacientes hemato-oncológicas, como preparación pre-operatoria en algunas patologías ginecológicas, o bien, por razones higiénicas en ciertas patologías psiquiátricas o neurológicas. La indicación en la mayoría de los casos es temporal y excepcionalmente permanente. Los anticonceptivos hormonales combinados orales (ACO) con más de 20 ug de etinil estradiol, administrados en forma continua, son los más utilizados por ser efectivos y tener un bajo costo. Logran bloquear la producción y liberación de FSH y LH, pero sin consecuencias atribuibles a hipoestrogenismo. A veces, no es factible su uso por causas inherentes a la patología de fondo. En estos casos se puede recurrir a preparados inyectables, implantes o a la minipíldora, pero no son tan efectivos como los ACO. El sistema intrauterino con liberación de levonorgestrel puede ser muy útil en aquellas pacientes en que es factible su inserción. Los agonistas de GnRH también se utilizan con esta finalidad. Sus limitaciones están dadas porque requieren de 2 a 4 semanas para inducir la amenorrea, tienen un elevado costo y cuando se administran por más de 6 meses, el

hipoestrogenismo resultante provoca pérdida de masa ósea y aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. No obstante, son invaluableles en la preservación de la función ovárica frente a los efectos tóxicos de la quimioterapia en pacientes neoplásicas. El danazol y la gestrinona, son antiestrogénicos y antigonadotróficos, se usan fundamentalmente en el tratamiento de la endometriosis y la miomatosis, pero su elevado costo, así como sus efectos secundarios limitan su uso.

2) Amenorrea como efecto colateral: En este caso se distinguen 2 grandes grupos de fármacos, aquellos que afectan el eje HHG por inducción de un estado hiperprolactinémico y los que llevan a una falla ovárica (FO). Una mención especial, por su uso frecuente sin prescripción médica, la merecen los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), que si bien no inducen amenorrea, pueden ser causa de infertilidad. Cuando son ingeridos en la mitad del ciclo pueden inhibir la ovulación, impidiendo la rotura del folículo que se desarrolló normalmente. Este problema se ha observado con indometacina, diclofenac y naproxeno.

- Hiperprolactinemia inducida por drogas: Los fármacos que interfieren en la síntesis, el metabolismo, la recaptación o la unión con los receptores de dopamina reducen la disponibilidad de dopamina y por lo tanto disminuye su tono inhibitorio sobre la secreción de prolactina, llevando a un estado hiperprolactinémico. La metoclopramida, la cimetidina, la sulpirida, algunos antihipertensivos, los estrógenos, así como algunos psicofármacos inducen hiperprolactinemia a través del mecanismo descrito.
- Falla ovárica: El efecto de la quimioterapia (QT) sobre el ovario es variable y depende del momento biológico en que se inicie la terapéutica, la droga, la dosis y el tiempo de uso. Es difícil precisar el efecto gonadal exclusivo de las drogas anticancerosas, ya que en la mayoría de los casos, se utilizan 2 o 3 agentes combinados, o de lo contrario se asocian con radioterapia. El estado quiescente de los ovocitos durante la mayor parte de sus vidas los hace más resistentes a los efectos citotóxicos de la QT, gran diferencia con las células germinales masculinas. La FO permanente conserva una relación directa con la edad, a mayor edad, mayor posibilidad de amenorrea definitiva, debido al menor capital folicular. Esto explica, que niñas sobrevivientes de cáncer tratadas con QT puedan desarrollar una pubertad normal, sin embargo, presentarán un período reproductivo más corto.

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LAS MUTACIONES EN HSC NO CLÁSICA DRA. LILIANA DAIN

Deficiencia de 21-hidroxilasa No Clásica: Un enfoque genético-molecular.

La deficiencia de 21 hidroxilasa (21OHLasa) es la responsable del 90% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). De transmisión autosómica recesiva, en esta enfermedad se acumulan precursores en la corteza suprarrenal provocando la desviación del metabolismo hacia la síntesis de andrógenos. Se distinguen tres formas clínicas :1) Virilización simple (VS), 2) Pacientes con pérdida salina (PS) y 3) Pacientes con manifestación tardía o no clásica (NC). La forma clásica (1 y 2) de la enfermedad posee una frecuencia de 1/12500 nacimientos, mientras que la frecuencia de la forma NC varía de 1/1000 a 1/100 en diferentes grupos, superando las frecuencias de fibrosis quística, neurofibromatosis I, distrofia muscular de Duchenne y anemia falciforme. La enzima está codificada por el gen CYP21 ubicado en el cromosoma 6p21.3 conjuntamente con un pseudogen, CYP21P con 98% de homología. Las mutaciones descritas hasta el presente como más frecuentes causantes de la deficiencia son aparentemente producto de la recombinación desigual o conversión génica entre gen y pseudogen. Se presentan los resultados de nuestro análisis molecular en 78 pacientes NC. Como criterio de inclusión fueron seleccionados aquellos pacientes con sintomatología clínica y con valores de 17OH-

Progesterona (17OHP) post estímulo con ACTH mayores a 10 ng/ml o bien con 17OHP basal mayor a 6 ng/ml sin estímulo. Del estudio de la distribución de las 10 mutaciones más frecuentes hemos podido determinar un total de 113/147 (77%) alelos no relacionados y 65% de los pacientes ha sido completamente genotipificados. Estos resultados podrían estar indicando la presencia de mutaciones menos frecuentes o noveles como causantes de la patología. Alternativamente, si bien no excluyente, los valores de 17OHP en respuesta al estímulo con ACTH considerados de corte, podrían estar sobrestimando la frecuencia de afectados NC. En cualquier caso, es necesario dilucidar la causa molecular que produce la patología a los efectos no sólo de comprender la bases bioquímicas que conducen a la misma, sino a poder brindar un correcto asesoramiento genético a los afectados y familiares. Se presentarán resultados preliminares del estudio de secuenciación de los alelos no determinados.

SIMPOSIO OSTEOPOROSIS CUANDO PREVENIR ES MEJOR QUE CURAR

MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS. CUÁNDO PREVENIR Y CUÁNDO TRATAR?

DRA. HELENA SALERNI

Teniendo en cuenta que la expectativa de vida en la mujer, en el Siglo XXI, se encuentra cercana a los 80 años, debemos considerar que una mujer pasará más de una tercera parte de su vida en menopausia. El tratamiento de la OP se convierte entonces, en un problema de Salud Pública debido a las consecuencias que una fractura sea o no de cadera, produce en la mujer y su entorno sociocultural y económico.

La toma de decisión frente a un paciente exige calcular el riesgo relativo de fractura individual que este tiene; ya que no contamos con una fórmula matemática que permita calcularlo de un modo exacto, deberemos estimarlo tomando en cuenta los factores de riesgo que forman parte de los antecedentes personales y familiares del paciente. La mayoría de los factores de riesgo se dividen en grandes categorías: edad o relacionados con la edad, genética, medio ambiente (hábitos y costumbres) y enfermedades agudas o crónicas asociadas

La densitometría permite cuantificar la pérdida de masa ósea pero no aporta datos acerca de la resistencia ósea. Según los antecedentes del paciente será importante valorar hueso trabecular, cortical o ambos. La elección de las localizaciones a evaluar depende de la radiología y la clínica. Es de buena práctica medir por lo menos un área de hueso trabecular y cadera. Los resultados de la densitometría ósea se interpretan según la clínica, la radiología y el laboratorio. La presencia de fracturas vertebrales, observables en la radiología de raquis de perfil sugieren fragilidad ósea y aumentan el riesgo de padecer un nuevo evento. El riesgo de fractura aumenta en la medida en que disminuye la densidad mineral ósea y se elevan los marcadores de remodelación por encima de los valores considerados para el adulto joven, esto es la mujer premenopáusicas. No existen esquemas fijos para el valor de la DMO de raquis o cadera que permitan tomar decisiones. La decisión de intervención se toma según un *riesgo relativo de fractura individual estimado*. El objetivo del tratamiento es reducir dicho riesgo relativo.

Una deficiencia de vitamina D no diagnosticada puede ser la causa de las alteraciones de la densitometría y los marcadores de remodelación, además del fracaso terapéutico con el uso de antirresortivos. L Plantalech estudió en Buenos Aires a 169 sujetos normales, mayores de 65 años, todos tenían niveles de 25(OH)D en rango de insuficiencia. Considerando el gran número de individuos en esta situación debería medirse vitamina D rutinariamente

Afortunadamente contamos con una amplia variedad de opciones terapéuticas para el tratamiento y la prevención de la OP postmenopáusicas. La elección de la droga y el esquema a utilizar debe considerar la relación costo- beneficio en cuanto a contraindicaciones, eventos adversos y costo para asegurar la aceptación y el cumplimiento de la paciente, teniendo en cuenta que los tratamientos

deben ser realizados por largos períodos de tiempo. La deserción anticipada acarrea una pérdida inestimable de recursos

El mismo debe considerarse medidas de índole general como el aporte adecuado de calcio y vitamina D, esto es, corregir las deficiencias nutricionales que el adulto y el geronte padecen a menudo; por hábitos de vida, patologías concomitantes o el tratamiento de dichas patologías. El estímulo mecánico del individuo in toto o de los diferentes segmentos del esqueleto es de suma importancia. Corregir el desuso corrigiendo sus causas (algias, disfunción muscular, paresias, etc.) favorece la salud ósea y muscular. Evitar las caídas disminuye las posibilidades de fracturarse.

La utilización de fármacos que disminuyen el recambio óseo reduce significativamente la tasa de fracturas vertebrales y de cadera. No existe modo de certificar en forma individual que se ha reducido el riesgo en el paciente. La respuesta terapéutica se infiere por la normalización de los marcadores de remodelación y el aumento significativo de la DMO.

TERAPÉUTICAS ACTUALES: CRITERIOS PARA LA ELECCIÓN DE UNA DROGA

PROF. DRA. ZULEMA MAN

Existen dos áreas que particularmente definen la necesidad de realizar una intervención terapéutica.

- 1) El resultado de la densidad mineral ósea
- 2) El riesgo de sufrir caídas y padecer fracturas.

Es claro que a un mismo valor de densidad mineral ósea, un paciente con más factores de riesgo, tendrá mayor probabilidad de fracturarse que un enfermo que no los tiene.

En ese caso estará más justificada la necesidad de iniciar un tratamiento farmacológico en forma rápida.

El propósito primordial de un tratamiento es osteoporosis es el de prevenir fracturas; además de estabilizar o conseguir un incremento en la densidad mineral ósea y mejorar o evitar el deterioro en el estado funcional del enfermo

Aunque cada vez se está más cerca de obtener el medicamento ideal, aún no existe el que tenga el perfil perfecto para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Podríamos analizar los atributos de lo que llamaríamos un FÁRMACO IDEAL:

1. Vía de administración preferentemente oral.
2. Seguridad a corto y largo plazo.
3. Baja frecuencia de efectos colaterales e interacciones con otros medicamentos.
4. No ser carcinogénico.
5. Tener bajo costo.
6. Efectividad en reducir en forma rápida y sostenida la pérdida ósea acelerada.
7. Capacidad de disminuir la incidencia de fracturas osteoporóticas en cualquier sitio del esqueleto, tanto en una fase temprana como en una fase avanzada de la enfermedad.

Los Fármacos que se utilizan en Osteoporosis Se pueden clasificar de acuerdo a si actúan sobre la resorción o sobre la formación ósea.

1. Actúan sobre la RESORCIÓN ósea
 - Calcio
 - Vitamina D
 - Calcitonina
 - THR
 - SERM's

- Tibolona o STREAR's
- Bisfosfonatos
- Estroncio
- Anabólicos

2. Actúan sobre la FORMACIÓN ósea

- PTH
- Fluor
- Estroncio
- Anabólicos

Si la ingesta dietética es menor de 1,000 mg al día, se deben agregar suplementos de calcio + vitamina D si se sospecha deficiencia.

Otra forma de clasificar los fármacos es pensando en si tienen acción solamente sobre el hueso (Osteoespecíficos) o si tienen acción sobre otros órganos o sistemas (No osteoespecíficos).

1. Osteoespecíficos

- Estroncio
- Vitamina D
- Calcitonina
- Bifosfonatos
- PTH

2. No osteoespecíficos

- THR
- Tibolona o STEAR's
- SERM's (raloxifeno)

Podemos establecer RECOMENDACIONES generales para cualquier tratamiento de osteoporosis, para que se concrete el éxito del mismo.

1. Ser planeado a largo plazo. El efecto protector contra fracturas puede tardar de uno a dos años para hacerse evidente.
2. Respetar las dosis recomendadas para prevención o tratamiento. Alterar la dosificación recomendada puede conducir a fracasos terapéuticos y/o efectos secundarios indeseables.
3. Individualizar el tratamiento de cada paciente, los beneficios, costos y posibles riesgos de cada terapia.
4. El criterio principal para indicar cualquier tratamiento, debe ser disminuir el riesgo de fractura, por lo que se deben preferir los que hayan demostrado los mejores resultados.
5. Es importante recordarles a los pacientes que solo con apego al tratamiento se logran los buenos resultados reportados en la literatura.
6. En el caso de la prevención de la osteoporosis, el umbral de tratamiento: se recomienda intervención terapéutica cuando el resultado de la densitometría muestra un T score por debajo de -2.0 , en presencia de factores de riesgo mayores, en especial con fractura previa.

Con respecto a la combinación de varios agentes terapéuticos, existen algunos estudios que analizan la eficacia de la combinación de estrógenos con bisfosfonatos, demostrando notables incrementos de la Densidad Mineral Ósea. Semejantes hallazgos se han observado en la combinación de raloxifeno con bifosfonatos y de PTH con alendronato. Sin embargo, la combinación de diferentes fármacos,

aunque producen incrementos mayores de la Densidad Mineral Ósea, su efectividad en la disminución del riesgo de fracturas requiere estudios exhaustivos.

EL FUTURO YA: RANKL – OSTEOPROTEGERINA. ¿CÓMO ACTÚAN? DRA. CLAUDIA SEDLINSKY

El mantenimiento de la integridad esquelética requiere un balance dinámico entre los procesos de reabsorción y formación ósea. Estos procesos son llevados a cabo por células del linaje osteoclástico y células del linaje osteoblástico respectivamente. Este balance se halla estrechamente regulado por una compleja interacción de hormonas calciotrópicas y de citoquinas que actúan sobre ambas estirpes celulares.

Las funciones de osteoblastos y osteoclastos se hallan íntimamente ligadas. Se observó que, desde los procesos de desarrollo esquelético y a lo largo de toda la vida, las células osteoblásticas sintetizan y liberan ciertas moléculas que modulan la actividad osteoclástica controlando su diferenciación, activación y apoptosis.

En 1981 Martín y Rodan postularon que, para diferenciarse y madurar, las células del linaje osteoclástico debían estar en contacto estrecho con osteoblastos. A partir de 1997 diferentes grupos de investigadores demostraron esta hipótesis. Se comprobó que este contacto se establece en la forma de unión ligando – receptor, ubicados éstos en las membranas plasmáticas de ambos tipos celulares. En la membrana de los osteoblastos se halla el ligando RANKL, mientras que el receptor RANK se encuentra en la membrana plasmática de las células osteoclásticas. Al interactuar RANKL con RANK tiene lugar la osteoclastogénesis: la diferenciación de progenitores hematopoyéticos, la fusión de precursores mononucleados, la supervivencia y la posterior activación de los osteoclastos para llevar a cabo el proceso de reabsorción ósea. Las células T también presentan la capacidad de sintetizar RANKL.

El osteoblasto también sintetiza y libera otro receptor “señuelo” soluble, no unido a membrana, llamado osteoprotegerina (OPG) que también tiene capacidad de unirse al ligando RANKL en la membrana del osteoblasto, compitiendo por su unión con el receptor osteoclástico RANK. La OPG, al bloquear la interacción RANKL-RANK, inhibe los procesos de diferenciación, fusión y activación osteoclástica y promueve la apoptosis de los mismos. De la regulación de este sistema, que está dada por el balance en la expresión de RANKL / OPG, dependerá la intensidad de la actividad de recambio óseo.

Diferentes hormonas, citoquinas y factores humorales sintetizados en diversos órganos pueden modular la masa ósea y la homeostasis cálcica regulando en las células óseas el sistema RANKL – RANK – OPG. La expresión de RANKL se incrementa por efecto de hormonas calciotrópicas y citoquinas proreabsortivas como PTH, PTHrP, calcitriol, IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α o PGE₂. Entre los factores que inhiben la expresión de RANKL se encuentran estradiol y TGF β . En tanto la síntesis y liberación de OPG se ven estimuladas por estradiol, calcitriol, TGF β -BMP2 y trombopoyetina, y son inhibidas por PTH, glucocorticoides y PGE₂ entre otros.

El descubrimiento de este sistema, RANKL –RANK – OPG, en los últimos años, que permitió una mejor comprensión de la regulación osteoblástica de la osteoclastogénesis, nos abre una nueva perspectiva de la fisiopatología de las diferentes enfermedades óseas metabólicas y pondrá a nuestro alcance nuevas estrategias terapéuticas más seguras y eficaces para afrontar las diferentes patologías caracterizadas por un aumento del recambio óseo.

**EL FUTURO QUE AÚN ESPERA: ANGELS ¿QUÉ SON?
DR. ARIEL SÁNCHEZ
CENTRO DE ENDOCRINOLOGÍA, ROSARIO.**

Recientemente se ha desarrollado un creciente interés en las acciones no-genómicas de las hormonas esteroideas. Se denominan así a las que no responden a la interacción entre estas hormonas y receptores nucleares especializados, con posterior modificación de factores de transcripción en el ADN y desarrollo de una respuesta metabólica. Se sabe hoy que hay receptores a hormonas esteroideas en la superficie celular que producen respuestas citosólicas de tipo enzimático, con activación de quinasas que luego se traslocan al núcleo e interactúan con los factores de transcripción. Esta clase de drogas se denominan ANGELS (*Activators of Non-Genotropic Estrogen-Like Signaling*). Un grupo de investigadores de la U. de Arkansas para las Ciencias Médicas, liderado por S. Manolagas, ha estudiado extensamente *in vitro* e *in vivo* (en modelos murinos) un esteroide sintético, el estren, capaz de provocar respuestas rápidas por la vía no tradicional. Sin estimular los tejidos reproductivos (mama o útero en hembras; vesículas seminales en machos), esta droga no sólo es capaz de proteger al hueso de la osteopenia por exceso de resorción osteoclástica que ocurre en la carencia hormonal estrogénica post-castración, sino que tiene claros efectos anabólicos por estimulación osteoblástica. Actúa a concentraciones 300 veces inferior a las fisiológicas de estradiol, y tiene efectos osteoprotectores en ambos sexos. Esta nueva clase de fármacos tiene características propias que la diferencian de los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERMS), y constituye una interesante posibilidad futura para la prevención de la osteopenia post-menopáusica y el tratamiento de la osteoporosis en ambos sexos.

TALLERES

**IV CONGRESO ARGENTINO DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA Y
REPRODUCTIVA: CRONOBIOLOGÍA DE LA MUJER DEL SIGLO XXI**

DOMINGO 18 DE ABRIL DE 2004

LUNES 19 DE ABRIL DE 2004

**TALLER: ESTADOS HIPERANDROGENICOS: ENFOQUE PRACTICO EN EL
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO**

**CONTROL DE LA SECRECION DE ANDROGENOS OVARICOS Y ADRENAL
HUGO E. SCAGLIA**

La producción ovárica de andrógenos se produce en la célula de la Teca inducida por la LH mediada por su receptor, a partir del Colesterol proveniente del LDL. La regulación de la síntesis de los andrógenos está dado por diversos factores sintetizados en la Teca y Granulosa del ovario. En la célula de la Teca la LH expresa diversos genes entre otros el de la IGF -1 y los Receptores para IGF-1, Inhibina A y B y Activinas. Por otro lado en la célula de la Granulosa la FSH estimula la producción de IGF-1 de Inhibinas A y B y de Activinas. Por un efecto paracrino la IGF-1 y las Inhibinas mediadas

por sus Receptores amplifican la producción de andrógenos inducidas por la LH. También por un efecto paracrino las Activinas muestran una acción antigonadotrófica inhibiendo la producción de andrógenos. La TGF β y α producen un efecto amplificador e inhibitorio, respectivamente, sobre la producción de andrógenos. El TNF α y la Insulina a través de la internalización de los Inositolglicanos, amplifican la respuesta esteroidogénica de la LH.

La corteza adrenal humana produce Aldosterona, Cortisol y DHEA y su sulfato (DHEAs) en la zona glomerulosa, fasciculata y reticularis, respectivamente. Los mecanismos que regulan la producción de andrógenos adrenales no están totalmente dilucidados. Los niveles circulantes de la DHEAs se modifican significativamente a lo largo de la vida. Analizados por décadas presenta valores bajos en la primera, se incrementa en la segunda, alcanzando su máximas concentraciones entre los 20 y 40 años de vida. Disminuye significativamente entre los 40 a 60 años y continua su declinación entre los 60 a 80 años con valores similares a la segunda década de vida. Estos cambios corresponden a modificaciones anatómicas y de la esteroidogénesis adrenal.

La adrenal fetal presenta una neocorteza externa (Precursora de las zonas Fasciculata y Granulosa) y una gran zona interior (precursora de la zona Reticularis). En ambas zonas se detectan abundante actividad de sulfotransferasa y de los citocromos P450 20-22 (CYP 20-22) y P450 17 (CYP 17). En esta zona se observa una abundante actividad de la 3β HSD, mientras que en la interior existe un déficit de la misma. Por esta razón en la fasciculata se observa una relación positiva Cortisol/DHEA y en la reticularis un aumento de la DHEA y DHEAs. En las primeras semanas de vida hay una marcada reducción de la zona reticularis, después de la adrenerca se incrementa las células reticularis, fenómeno sinergizado por la IGF-1 aumentado en consecuencia la concentración de DHEAs.

La expresión del CYP 11B codifica la 11β hidroxilasa, enzima que transforma 11 desoxi Cortisol en Cortisol, mientras que el CYP 11B2 codifica las enzimas involucradas en la síntesis de Aldosterona. La regulación transcripcional de ambas enzimas parece depender de un factor esteroidogénico (SF - 1) que actúa en la zona fasciculata regulando el estímulo de ACTH para la producción de Cortisol y no en la glomerulosa. Por otro lado el GATA -6, miembro de una familia de factores de transcripción, aumenta la transcripción de las enzimas involucradas en la esteroidogénesis necesarias para producir DHEAs. Este efecto se sinergiza con el factor SF -1 para producir la máxima expresión enzimática para la síntesis de DHEA y DHEAs.

EVALUACION DE LA PACIENTE HIRSUTA DR. OSCAR D. BRUNO

El hirsutismo, motivo de frecuente consulta. representa el componente mas conspicuo del síndrome hiperandrogénico o hiperandrogenismo, cuyas causas y mecanismos de producción son múltiples y variados. Otros componentes del síndrome, tales acné, alopecia, seborrea, trastornos del ciclo menstrual e infertilidad, pueden presentarse asociados al hirsutismo, en forma variable

Un estudio que englobe todas las posibles alteraciones bioquímicas del hiperandrogenismo resultaría exagerado, de poca utilidad en la práctica y sin repercusión en la toma de decisiones. La investigación bioquímica e imagenológica debe entonces orientarse a partir de la identificación de los principales motivos de consulta de la paciente, los hallazgos semiológicos y la definición de los objetivos terapéuticos a lograr. Es indispensable caracterizar alteraciones bioquímicas específicas que no solo confirmen el diagnóstico del estado patológico sino que asimismo sirvan como marcadores para control evolutivo de la situación bajo tratamiento. En primer término, es indispensable diagnosticar los poco frecuentes casos de origen tumoral y los que requieran un tratamiento específico, como la hiperplasia adrenal congénita (HSC). En una primera etapa, la medición de testosterona total y de su globulina transportadora (SHBG), con el cálculo de las fracciones de testosterona libre y/o biodisponible, androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) son suficientes. El nivel de T en rango masculino y/o los niveles altos y no supresibles con glucocorticoides de SDHEA, junto a la intensidad de los signos, alertan

sobre la posibilidad de hiperandrogenemia tumoral. Los procedimientos por imágenes (ecografía, tomografía computada, etc) se justifican solamente en caso de fuerte sospecha de tumor virilizante adrenal u ovárico. Si existen alteraciones del ciclo menstrual, es aconsejable evaluar gonadotrofinas y prolactina, al igual que cuando la paciente desea fertilidad. En casos con obesidad y/o acanthosis nigricans puede realizarse test de tolerancia oral a la glucosa, con determinaciones de glucemia e insulina, para definir una probable insulinoresistencia. Si se desea descartar HSC de aparición tardía, la determinación de 17α -hidroxiprogesterona basal y, eventualmente, luego de inyección de ACTH sintética, mostrarán los niveles de hiperrespuesta propia del déficit de 21α -hidroxilasa, la forma más común. El empleo prudente y bien seleccionado de los procedimientos citados contribuye de modo fundamental al correcto enfoque terapéutico.

RELACIÓN ENTRE ADRENARCA, SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP) E HIRSUTISMO EN ADOLESCENTES

DRA. GRACIELA LEWITAN

La adrenarca se inicia con la activación de la zona reticular adrenal. Se caracteriza por la aparición del vello en piernas, brazos, axilas y pubis (pubarca) así como de sudoración y aumento de la velocidad de crecimiento. A pesar que desde los 6 a 7 años de edad pueden hallarse valores hormonales que indican el inicio de la actividad esteroideogénica adrenal (DHEA, DHEAS, $\Delta 4$ Androstenediona y Testosterona), la pubarca en niñas es normal a partir de los 8 años de edad. Algunos autores han presentado un adelanto de inicio de pubarca aunque aún son datos controvertidos (Herman-Giddens, 1997).

La **adrenarca prematura** más frecuente (95%) es la Pubarca Precoz Idiopática (PPI) cuyo diagnóstico se efectúa descartando adrenarca exagerada, (caracterizada por valores de DHEAS y $\Delta 4$ Androstenediona puberales con respuesta exagerada de 17HOP rogesterona al estímulo con ACTH), hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC), tumores virilizantes, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, acromegalia, anomalías de la producción periférica (obesidad), ingestión de drogas (Rosenfield, 1993).

Durante muchos años, se consideró a PPI como un trastorno benigno de la maduración adrenal sin incidencia sobre la talla final ni la edad de inicio de menarca. Sin embargo, se ha encontrado una alta incidencia de adolescentes con **hiperandrogenismo funcional ovárico** con antecedentes de PPI diagnosticado en la niñez (Ibáñez L.,1993). El hiperandrogenismo puede manifestarse como **hirsutismo** aunque también como acné o alopecia androgénica. Recientemente, se han hallado algunas pacientes con PPI que presentan polimorfismo del gen androgénico.

El **SOP** es un trastorno de hiperandrogenismo funcional ovárico con LH elevada; 50% de las pacientes, se acompaña de hiperinsulinemia. Es muy frecuente su inicio en la etapa puberal o post-puberal inmediata. Durante la pubertad, existe un estado transitorio fisiológico de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia por el incremento de GH, IGF-1 con disminución de IGFBP-1 y SHBG (Nobels F.,1992). Se ha encontrado que las adolescentes con diagnóstico de PPI en la niñez, presentaron mayores niveles mayores de IGF-1 y menores de IGFBP-1 que en adolescentes normales (Ibáñez L. 1997).

El retardo de crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer con normalización lenta post-nacimiento, sería un factor muy relacionado con la aparición de PPI en niñas (Francois I., 1997).

Como conclusión: Se ha observado un aumento en la incidencia de hirsutismo y SOP en niñas peri y postpuberales con diagnóstico de PPI. Por lo tanto, PPI no debe ser considerada una patología benigna. Es conveniente un control periódico riguroso para poder evitar las consecuencias del hiperandrogenismo.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO: ROL DE LOS SENSIBILIZADORES A LA ACCIÓN DE LA INSULINA
DRA. TERESA SIR PETERMANN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una disfunción endocrino-metabólica de alta prevalencia (5-10%), caracterizada por anovulación crónica e hiperandrogenismo que compromete la función reproductiva de la mujer y que se encuentra en estrecha asociación a la insulina-resistencia (IR), la que juega un papel preponderante en la anovulación y en las complicaciones a largo plazo del síndrome. El tratamiento del SOP por lo tanto, está orientado a corregir el hiperandrogenismo, la anovulación crónica y las alteraciones metabólicas asociadas. El posible papel de la IR en la patogenia del SOP ha motivado el uso de los sensibilizadores a la acción de la insulina. Entre ellos cabe mencionar a la metformina y a las tiazolidinedionas (glitazonas). Hasta la fecha existen numerosos estudios clínicos con metformina en mujeres en edad reproductiva y se ha iniciado su uso en adolescentes con SOP. La droga ha demostrado ser útil en disminuir los niveles de insulina circulante, aumentar la concentración de SHBG, disminuir la concentración de andrógenos y LH circulantes lo que tendría un efecto beneficioso sobre el hirsutismo, disminuir el apetito y el IMC y reanudar la ciclicidad ovárica y la ovulación. Específicamente en el SOP estos efectos se deberían a que la metformina favorece la señalización insulínica aumentando la fosforilación y la actividad del sustrato 2 (IRS-2) del receptor de insulina y por otro lado, disminuye la actividad de la enzima citocromo P450C17 ovárica y adrenal. En las pacientes con RI obesas y no obesas se recomienda usar metformina en una dosis útil promedio de 1500 mg. En las pacientes obesas debe asociarse al manejo no farmacológico de la obesidad. En un plazo de 4-6 meses se recupera la ciclicidad ovárica hasta en un 90% de los casos y aumenta la tasa de ovulación en 8 veces. En las pacientes que no desean embarazo y que aún no ciclan pueden utilizarse progestinas en dosis bajas en forma periódica. En las que si lo desean, se recomienda iniciar la inducción de ovulación con citrato de clomifeno (CC) en dosis bajas y progresivas (50-150 mg/día del 5°-9° día de ciclo) por un plazo no superior a 6 meses consecutivos manteniendo el tratamiento con metformina, con lo cual aumenta la tasa de ovulación en 11 veces. En las pacientes que no responden a CC se pueden utilizar gonadotrofinas lo que involucra el riesgo de hiperestimulación ovárica y de embarazos múltiples lo que podría reducirse con el uso combinado de metformina. Además, se discute su uso durante el embarazo donde tendría dos potenciales aplicaciones terapéuticas: disminuir el riesgo de abortos prematuros y disminuir el riesgo de diabetes gestacional

Respecto al uso de glitazonas en el SOP, los estudios han sido más limitados debido a que por tratarse de una droga tipo C está contraindicada en el embarazo; a que no favorece la pérdida de peso y a que su uso tiene un potencial riesgo de daño hepático. Las escasas publicaciones se refieren al uso troglitazona con lo cual se observó una mejoría de la ovulación. Esta droga no está actualmente en uso y no existen ensayos con la utilización de las nuevas glitazonas (rosiglitazonas y pioglitazona) en el SOP. A juicio personal, estas drogas deberían usarse como sensibilizantes a la insulina en mujeres SOP que rápidamente se hacen intolerantes o diabéticas a pesar de haber llegado a la dosis máxima de metformina. La asociación de una glitazona con metformina tendría la ventaja de potenciar el efecto sensibilizante a la insulina debido a que ambas drogas actúan a través de distintos mecanismos moleculares y además, las glitazonas tendrían la ventaja comparativa de mejorar la función β -pancreática.

DIAGNOSTIC IMPLICATIONS OF INSULINE RESISTANCE
DR. RICHARD LEGRO

About 50% to 70% of all women with polycystic ovary syndrome have some degree of insulin resistance, and this hormone insensitivity probably contributes to the hyperandrogenism that is responsible for the signs and symptoms of PCOS. Although uncertainty exists, early detection and treatment of insulin resistance in this population may ultimately reduce the incidence or severity of diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, and cardiovascular disease. Even if that proves to be the case, there are still several problems with our current approach to insulin sensitivity assessment in PCOS, including the apparent lack of consensus on what defines PCOS and "normal" insulin sensitivity, ethnic and genetic variability, the presence of other factors contributing to insulin resistance such as obesity, stress, and aging, and concern about whether simplified models of insulin sensitivity have the precision to predict treatment needs, responses, and future morbidity. While the hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique is the gold standard for measuring insulin sensitivity, it is too expensive, time-consuming, and labor intensive to be of practical use in an office setting. Homeostatic measurements (fasting glucose/insulin ratio or HOMA value) and minimal model tests (particularly the OGTT) represent the easiest office-based assessments of insulin resistance in the PCOS patient. The OGTT is probably the best simple office-based method to assess for insulin resistance since hyperinsulinemia becomes apparent in some patients only after glucose provocation. The diagnosis of glucose intolerance holds greater prognostic and treatment implications. All obese women with PCOS should be screened for the presence of insulin resistance by looking for other stigmata of the insulin resistance syndrome such as hypertension, dyslipidemia, central obesity, and glucose intolerance.

IV CONGRESO ARGENTINO DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA: CRONOBIOLOGÍA DE LA MUJER DEL SIGLO XXI

MARTES 20 DE ABRIL DE 2004

TALLER INDUCCIÓN DE OVULACIÓN

**EVALUACION PRACTICA DEL SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO
DRA. TERESA SIR PETERMANN**

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es la causa más común de hiperandrogenismo con una incidencia de un 3% tanto en mujeres adolescentes como adultas. Se estima, además, que está presente en el 75% de las mujeres hirsutas y hasta en el 7% de las mujeres en edad reproductiva en población no seleccionada. En estas pacientes suele encontrarse grados variables de insulino-resistencia (IR) hasta en un 70% de los casos.

El diagnóstico de SOP se basa en la combinación de irregularidad menstrual (oligomenorrea o amenorrea, principalmente de tipo secundaria y metrorragia disfuncional por la anovulación crónica); hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, seborrea y alopecia androgénica, *siendo la virilización rara*) o bioquímico (aumento de andrógenos circulantes) y ausencia de otras causas específicas de hiperandrogenismo adrenal o hipofisiario. La obesidad está presente hasta en el 60% de las pacientes pero no forma parte de los criterios diagnósticos ya que el SOP puede presentarse independiente de la obesidad. Según la definición de la Conferencia de Consenso de la NIH-NICHD (1990) el diagnóstico del SOP es un diagnóstico por descarte de otras patologías que suelen presentar la asociación de hiperandrogenismo y anovulación crónica entre otras: el síndrome de Cushing, la acromegalia, la hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío y los tumores hipersecretorios de andrógenos. No obstante, ha persistido la controversia, sobre todo por parte de los

Europeos, si acaso los cambios morfológicos típicos de SOP deberían ser incluidos en el diagnóstico, lo que llevó a una nueva Conferencia de Consenso de la ESHRE/ASRM (Rotterdam 2003) a definirlo como una disfunción ovárica caracterizada por hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico. Respecto a este último punto, hay que hacer notar que el 21-23% de la población femenina en edad reproductiva tiene imágenes tipo SOP en la ecotomografía (presencia de múltiples imágenes quísticas subcorticales de 2-4 mm de diámetro asociadas a un incremento del estroma ovárico); que el 25% de las que tienen dichas imágenes son asintomáticas y que no todas las pacientes tienen imágenes tipo SOP en la ecotomografía aún utilizando métodos computarizados sofisticados para medir estroma ovárico. En todo caso, es importante destacar que el diagnóstico de SOP debe ser planteado clínicamente y confirmado bioquímicamente, siendo la ecotomografía un elemento coadyudante muy importante pero no diagnóstico por sí solo. Respecto a los cambios bioquímicos, la testosterona total está elevada discretamente sólo en el 50% de los casos, debido a lo cual la determinación del índice de andrógenos libres (Testosterona (nmol)/ SHBG (nmol)x100) y la concentración de androstenediona son de utilidad para establecer la presencia de hiperandrogenemia. Entre el 40-60% de las pacientes presentan una relación LH/FSH elevada (>de 3:1) pero su normalidad no descarta el diagnóstico. Además, se pueden observar elevaciones discretas de DHEAS, prolactina y 17-OH progesterona hasta en el 40% de los casos. La IR debe evaluarse en todas las pacientes con SOP aún en aquellas con índice de masa corporal normal dado su alta prevalencia utilizándose en la rutina clínica la prueba de tolerancia a la glucosa oral con medición de insulina. Son sugerentes de resistencia insulínica una insulinemia basal > 12.5 uU/ml, a los 60 minutos mayor de 100 uU/ml y a los 120 minutos mayor de 60 uU/ml; un índice glicemia/insulinemia < 4.5 y un HOMA-IR 2.5 La normalidad de la insulinemia basal y de estos índices no descarta el diagnóstico de IR.

ANTAGONISTAS DE LA GNRH EN INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN DR. FERNANDO NEUSPILLER

Los antagonistas de la GnRH han sido recientemente introducidos en el mercado como inhibidores del pico de Lh. durante los protocolos de inducción de la ovulación. El Ganirelix y Cetrorelix, se han transformado rápidamente en drogas de utilización común en los tratamientos de reproducción asistida en todo el mundo en los últimos tres años. Parecerían ser prometedoras alternativas al protocolo largo con agonistas de la GnRH. Esta clase de análogo ofrece varias ventajas potenciales sobre los agonistas de la GnRH como ser: 1) duración más corta de los tratamientos, 2) disminución de la cantidad de ampollas necesarias por tratamiento, 3) mayor confort para el paciente. Los resultados clínicos alcanzados con antagonistas son comparables a aquellos obtenidos con agonistas, mientras que en términos de seguridad éstos se ven superados por los antagonistas. De esta manera los antagonistas parecerían estar asociados con menor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Estos beneficios entre otros sugieren que los antagonistas presentan el potencial para reemplazar en un futuro a los agonistas de la GnRH como tratamiento de elección en los procedimientos de reproducción asistida.

IV CONGRESO ARGENTINO DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA: CRONOBIOLOGÍA DE LA MUJER DEL SIGLO XXI

MESAS REDONDAS

DOMINGO 18 DE ABRIL DE 2004

MESA REDONDA: FARMACOVIGILANCIA: QUIEN SE BENEFICIA?

Rubén F. Iannantuono

Médico Especialista en Farmacología

Prof. Adj. Int. de la 1ra. Cátedra de Farmacología.

Facultad de Medicina. UBA

SUSTITUCIÓN DE MEDICAMENTOS Y BIOEQUIVALENCIA

La sustitución de medicamentos es una práctica que se ha instalado en la Argentina a partir de la reciente explosión de la crisis económico-social ocurrida recientemente mediante la Ley de Promoción de la Utilización de Medicamentos por su Nombre Genérico Nro. 25649 y su Decreto Reglamentario 987/2003. Esto que parece un fenómeno nuevo, no lo es: el decreto 150/92 del 22 de Enero de 1992 que obligaba a los médicos a prescribir por nombre genérico fue el primer intento de instalar la sustitución de medicamentos. El contexto económico era otro, la ANMAT (creada por Decreto 1490/92 del 20 de Agosto de 1992) no existía y no estaban dadas las condiciones para su rápida implementación. Igualmente sirvió para, entre otras cosas, instalar el tema de la bioequivalencia que si bien fue establecida su necesidad y los tipos de estudios a realizar en la Resolución 3784/91 del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación, es recién a partir de 1999 que la ANMAT a través de diferentes disposiciones (3185/99; 3311/2001; 28072002; 2814/2002 y 3598/2002 y sucesivas) comienza a dar un marco lógico al tema estableciendo el requerimiento de los estudios de bioequivalencia, las condiciones para su realización, los requisitos que deben reunir los centros asistenciales para la realización de los mismos, etc. Hecha esta introducción, hay que señalar que alrededor de la sustitución de medicamentos químicamente equivalentes (contienen igual principio activo, concentración y forma de dosificación) hay cuestiones de eficacia y seguridad aún todavía no resueltas (más allá de cuestiones sociales, regulatorias, de incumbencia profesional y políticas) ya que dos medicamentos que contengan iguales principios activos pueden diferir entre sí por la calidad del principio activo, por procesos de formulación, métodos de fabricación, forma farmacéutica y otros que pueden determinar variaciones de biodisponibilidad; esto es, la capacidad de una forma farmacéutica dada de liberar fármaco (principio activo) en el sitio y a la velocidad adecuados para obtener una concentración suficiente en la biofase (sitio de acción) en el momento oportuno. Luego, dos medicamentos, químicamente equivalentes (principio activo y concentración iguales), son bioequivalentes, si tienen la misma biodisponibilidad; o, lo que es lo mismo: velocidad y magnitud de absorción sin diferencias significativas de biodisponibilidad cuando se estudian en condiciones experimentales similares y en dosis únicas o repetidas. Los estudios de bioequivalencia permitirían transferir toda la información recogida durante la investigación y desarrollo preclínico y clínico de un medicamento original del medicamento original y la información derivada de la fase IV al genérico. Igualmente hay que tener presente que bioequivalencia no es sinónimo de equivalencia terapéutica.

Tomando en consideración lo expresado precedentemente podríamos establecer las siguientes definiciones:

Medicamento original es el de referencia y el que tiene eficacia y seguridad comprobadas durante las fases preclínicas y clínicas de fases I a IV. Tiene marca comercial conocida.

Medicamento similar es aquel que tiene el mismo fármaco en igual concentración, forma farmacéutica, vía de administración, posología e indicación terapéutica que el medicamento de referencia pero que no tiene bioequivalencia demostrada. No es intercambiable.

Medicamento genérico es aquel que tiene el mismo fármaco en igual concentración, forma farmacéutica, vía de administración, posología e indicación terapéutica que el medicamento de referencia y tiene bioequivalencia demostrada con el de referencia. Sería intercambiable o sustituible.

En el proceso de sustitución de medicamentos, la ley argentina obliga al médico a prescribir por nombre genérico; a la industria farmacéutica a colocar el nombre genérico en los prospectos, envases o cualquier documento donde se publicite la marca; a las farmacias a ofrecer todas las especialidades que contengan el mismo principio activo, a que la sustitución sólo pueda ser hecha por el farmacéutico y al Ministerio de Salud a controlar la aplicación de la ley. Más allá de todo esto, la sustitución de medicamentos en la Argentina se podrá hacer dentro de un marco de seguridad relativa cuando el mercado de genéricos esté sustentado en estudios de bioequivalencia según lo establecido por la autoridad regulatoria y con las excepciones que la misma determine.

IV CONGRESO ARGENTINO DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA: CRONOBIOLOGÍA DE LA MUJER DEL SIGLO XXI

MESAS REDONDAS

DOMINGO 18 DE ABRIL DE 2004

FARMACOVIGILANCIA

La **farmacovigilancia** es el procedimiento de detección y evaluación de los eventos adversos observados durante la utilización de un medicamento, a dosis habituales, en la población general.

EVENTOS ADVERSOS

Se define *evento adverso* como cualquier suceso médico nocivo y no intencionado, que puede presentarse durante el tratamiento con un producto, pero que **no tiene necesariamente** una relación causal con ese tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Respuesta nociva y no deseada que aparece con la administración de un medicamento utilizado en las dosis habituales para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad o para modificar una función biológica.

Esta definición presenta algunos aspectos destacables. En primer lugar, se debe advertir que el término *reacción adversa* implica, al menos, una sospecha de causalidad entre la reacción y el medicamento.

Por último, debemos utilizar la palabra medicamento o producto farmacéutico y no droga, pues el paciente ingiere habitualmente un compuesto farmacéutico con uno o varios principios activos y excipientes. La reacción puede depender de cualquier de ellos.

REACCIONES ADVERSAS SERIAS

Son aquellas que:

- Producen la muerte.

- Ponen en riesgo cierto la vida.
- Determinan la aparición de una incapacidad permanente o prolongada.
- Requieren o prolongan una internación.
- Producen defectos congénitos.

Adviértase que *seria* implica **gravedad** y no intensidad. Un severo rash cutáneo no es necesariamente una reacción adversa seria.

FALTA DE EFICACIA

La administración de un medicamento en dosis e indicaciones reconocidas que no produce el efecto beneficioso buscado debe ser reportado. Este tipo de reacción adversa (falta de eficacia) se encuentra frecuentemente relacionada con la calidad de fabricación y, en menor medida, con cuestiones biológicas. Por ejemplo, si un paciente epiléptico se manejaba adecuadamente con el medicamento A y al pasarlo al medicamento B (igual droga, igual dosis) su situación empeora, podemos suponer falta de eficacia del medicamento B, sobre todo si mejora al volver a recibir A.

OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA

- Detección temprana de reacciones adversas hasta ahora desconocidas.
- Detección de incrementos en la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
- Identificar los factores de riesgo y posibles mecanismos involucrados en las reacciones adversas.
- Evaluar las ecuaciones de riesgo-beneficio para las diferentes drogas a la luz de los datos recibidos.
- Distribuir la información para mejorar la seguridad al prescribir y promover regulaciones sanitarias.
- Educar e informar al paciente.

Uso racional y seguro de los medicamentos

DETECCIÓN Y REPORTE

La detección y posterior reporte de las reacciones adversas es un derecho que, como tal, debe ser ejercitado con responsabilidad (veracidad de los hechos). Pero, también, sin temores. El reporte es confidencial. Los datos suministrados no implican violación alguna del secreto profesional, pues no supone la divulgación de los datos filiatorios del paciente. Sólo el reportante es quien conoce la identidad del paciente. Tampoco trae aparejada una evaluación del accionar del médico. El foco de análisis está puesto en el medicamento. el reporte de farmacovigilancia debe ser considerado un acto científicamente recomendable.

En definitiva, es una parte más de nuestro accionar médico diario y a favor de toda la comunidad.

EVALUACIÓN

Los datos suministrados serán incorporados a una base de datos y analizados tratando de establecer la relación causa-efecto de las reacciones adversas, así como su frecuencia de aparición.

La sumatoria de reacciones acumuladas a nivel mundial sobre un determinado producto permite actuar preventivamente frente a hechos de baja frecuencia y, quizás, mucha gravedad. Es por esta razón que cada reporte cuenta.

EL REPORTE

- Voluntario.
- Confidencial.
- Sencillo.

La información mínima necesaria es:

- Iniciales del paciente.
- Edad o fecha de nacimiento.
- Descripción del evento adverso.
- Nombre genérico y comercial del medicamento.
- Dosis.
- Datos de quien comunica la reacción adversa y forma de contactarlo (para realizar eventuales seguimientos).
- Fecha.

IV CONGRESO ARGENTINO DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA: CRONOBIOLOGÍA DE LA MUJER DEL SIGLO XXI

MESAS REDONDAS

LUNES 19 DE ABRIL DE 2004

IMPACTO ACTUAL DE LA MEDICINA REGENERATIVA

CLONACIÓN EN BOVINOS

DANIEL F SALAMONE Y CLAUDIO B SANTOS

Describiremos los resultados que hemos obtenidos en el área de clonación y transgénesis de la especie bovina. El objetivo del proyecto fue producir un gran número de bovinos que produzcan proteínas humanas de alto valor farmacológico en su leche. El principio básico de la clonación por trasplante o transferencia nuclear consiste en remover el núcleo de un ovocito maduro no fertilizado (ovoplasto recipiente) y transferirle un núcleo o una célula entera (núcleo o célula donante). Las células somáticas se reproducen in vitro con gran facilidad y como toda célula diploide no reproductiva de un individuo tiene la misma información genética, por trasplante nuclear teóricamente se pueden producir tantos animales idénticos como se desean. La extracción del núcleo del ovocito en metafase II se realiza generalmente por micro-manipulación y aspiración con pipetas de vidrio, controladas por micromanipuladores. Luego mimetizando químicamente el efecto de la penetración de espermatozoide mediante el proceso denominado "activación" se inicia una serie de sucesivas duplicación del ADN y esto se aplican el tratamiento con ionóforo y la droga DMAP.

En un primer experimento destinado a incrementar la tasa de sobrevivencia de los embriones clonados a partir de animales adultos comparamos diferentes sistemas de cultivo embrionario y diferentes tipos de células somática donantes. La finalidad de este experimento tuvo en primer lugar

establecer las condiciones mas adecuadas para producir embriones clonados. En un segundo experimento se comparo el desarrollo de embriones producido de líneas fetales no transfectadas y transfectadas, en este último grupo se utilizo ovoplastos tratados con roscovitina o no. Esta droga permite inhibir la maduración por un periodo de 24 hs lo que favorece la posibilidad de ir un día al frigorífico trabajar 2 días diferentes, nuestra hipótesis era también que la roscovitina eventualmente puede mejorar la viabilidad del embrión producido. Finalmente un último experimento se realizaron experiencias de reclonación comparando fibroblastos de oreja y cordón umbilical con células fetales de la línea original no reclonadas.

Utilizando células donantes adultas se observo que cuando se utilizo fibroblastos se obtuvo una preñez que prospero hasta la fecha de parto, numerosas preñeces se perdieron y el único animal producido muere en el parto demostrando la necesidad de incrementar los cuidados intensivos del recién nacidos. En el segundo experimento a diferencia de otros autores la transgénesis no indujo una reducción en la capacidad de desarrollo de los embriones clonados produciéndose en este experimento un total de 15 animales incluyendo numerosos transgenicos. De las experiencias de reclonación se produjeron 3 nacimientos demostrándose que los fibroblastos de cordón umbilical tienen un gran potencial de desarrollo.

La clonación ayudara a generar conocimientos básicos para descubrir las bases de la totipotencialidad celular y la rediferenciación de los tejidos, lo que permitirá regenerar tejidos lesionados, incluyendo el tejido nervioso, y el pancreático entre otros. La aplicación veterinaria más inmediata será la multiplicación de rodeos de elite es decir la clonación reproductiva. La utilización de animales clonados facilitara la producción y difusión de animales transgénicos. Por ejemplo, existe interés en Europa en reemplazar el gen PrP que torna a los bovinos susceptibles al virus de la vaca loca por otro que le otorgue mayor resistencia. Numerosas compañías ya han producidos animales transgénicos y clonados especialmente expresando nuevas proteínas en leche de valor farmacéutico, nosotros contamos en este momento con 3 animales que podrán grandes cantidades de hormona de crecimiento humana en leche. La producción de órganos y tejidos animales humanizados para ser utilizados en trasplante ha despertado también un interés enorme. Esto implicará la expresión de ciertas proteínas humanas y el silenciamiento de algunas proteínas de origen animal. Todo esto indica la enorme potencialidad de esta técnica y el futuro desarrollo que pueda alcanzar en nuestro país.

CÉLULAS PROGENITORAS

CLAUDIO BISIOLI

El proceso de homeostasis asegura, en los animales adultos, que a medida que sus células mueren, naturalmente o debido a una lesión, sean reemplazadas. Este fenómeno tiene orígenes antiguos, remontándose hasta los animales más primitivos, como las esponjas y los hidrozorios. Algunos anfibios, por ejemplo, son capaces de regenerar un miembro o la cola, así como las aves pueden regenerar neuronas. Los mamíferos parecen haber perdido al menos algo de esta sorprendente plasticidad. Sin embargo, algunos órganos (por ejemplo, el hígado) pueden regenerarse parcialmente si el daño no ha sido muy severo. Del mismo modo, algunas estructuras y tejidos como el pelo y la piel se reparan rápidamente cuando son cortados o dañados. La epidermis, el pelo, el intestino delgado, el sistema hematopoyético y el neural son todos ejemplos de tejidos adultos que están naturalmente en estado de flujo dinámico: aún en la ausencia de daño, estas estructuras dan continuamente origen a nuevas células. Las responsables de esta diferenciación celular son las llamadas *células madre*, alojadas en nichos particulares dentro de estos órganos y tejidos. Estas células son capaces de auto-renovarse y diferenciarse siguiendo vías moleculares específicas. Las células madre que residen dentro de un organismo adulto son multipotentes, es decir, tienen un menú

restringido de opciones para diferenciarse. Las células madre embrionarias son, en cambio, totipotentes (dan origen a todos los tejidos fetales) o pluripotentes (pueden originar todos los tejidos fetales menos los placentarios). Hübner y col. (Science 300:1251-6, 2003) lograron formar in vitro estructuras foliculares, células que caracterizaron como ovocitos y estructuras similares a blastocistos a partir de células madre derivadas de células germinales embrionarias pluripotentes. Recientemente Hwang y col. (www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1094515) lograron derivar una línea celular pluripotente a partir de un blastocisto humano clonado. Estas células fueron capaces de diferenciarse en cuerpos embrioides in vitro y de formar teratomas in vivo conteniendo derivados celulares de las tres capas germinales embrionarias.

La biología de las células madre está avanzando rápidamente. El potencial de esta nueva tecnología es enorme y nos permitirá en un futuro cercano tratar desórdenes de la salud tales como el mal de Alzheimer, los daños en la espina dorsal, la enfermedad de Parkinson y los desórdenes cardíacos congénitos o de víctimas de ataques cardíacos. Asimismo, permitirá la generación de células pancreáticas para el tratamiento de ciertos tipos de diabetes o el uso de sangre de cordón umbilical como fuente de células madre hematopoyéticas. El desarrollo de esta *medicina regenerativa* trae aparejados cuestionamientos y dilemas éticos que deberemos responder y debatir previamente a su uso en forma clínica.

PRESERVACIÓN Y USO DE CÉLULAS MADRE DE CORDÓN UMBILICAL DR. CLAUDIO CHILLIK

Las células madre o Stem Cells son células indiferenciadas que pueden renovarse a sí mismas durante largos períodos de tiempo y que bajo ciertas condiciones pueden ser inducidas a diferenciarse en células con funciones especiales tales como células hematopoyéticas, cardíacas, pancreáticas, neuronas, etc. Esto permite que en la actualidad sean utilizadas para regenerar la médula ósea ante diversas enfermedades que requieran de un trasplante de la misma y asimismo abren una nueva área de la medicina denominada Medicina Regenerativa lo que permitirá en un futuro cercano la utilización de estas células para enfermedades tales como Infarto de Miocardio, Diabetes, quemaduras severas, injertos osteo-articulares, Enfermedad de Parkinson, Mal de Alzheimer, etc.

La sangre fetal tiene la característica de presentar un alto contenido de Células Madre las que luego del nacimiento y a lo largo de la vida van perdiendo su capacidad de replicación y su potencial de diferenciación aunque siempre quedan reservorios de Stem Cells en los organismos adultos. En el momento del parto queda un remanente de sangre fetal en el cordón umbilical y en la placenta de alrededor de 100 a 150 ml que habitualmente es descartado y que posee un alto contenido de células madre.

La recolección de esta sangre luego de la ligadura del cordón permite aislar de la misma las células con características de Stem Cells y su posterior criopreservación a -196° C ofrece a ese niño un reservorio por tiempo indeterminado de células con capacidad de regenerar numerosos órganos y tejidos y que además no tienen riesgo de rechazo ya que son 100% compatibles con él presentando además un alto índice de histocompatibilidad con otros miembros de la familia.

Hasta la fecha hemos realizado más de 100 recolecciones de sangre de cordón umbilical como fuente de Células Madre en el caso que ese niño o algún otro miembro de la familia lo requieran en el futuro. Se analizará la técnica de recolección de la sangre, de separación y criopreservación de las Células Madre así como los resultados hasta ahora obtenidos.

DOMINGO 18 DE ABRIL

WORKSHOP DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA

HIPERANDROGENISMO

**DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL HIRSUTISMO NO HIPERANDROGENICO
DR. WÉLLINGTON AGUIRRE S.**

El hirsutismo es un trastorno endócrino y cosmético originado en la excesiva estimulación de los folículos pilosos por los andrógenos circulantes. Pero también en un apreciable número de mujeres es consecuencia del incremento en la sensibilidad de las estructuras pilosas periféricas a los esteroides androgénicos locales, aun cuando sus niveles periféricos se mantienen dentro de límites de la normalidad.

En un importante número de mujeres hirsutas, con los métodos de análisis disponibles, no es siempre posible demostrar hiperandrogenismo ovárico o suprarrenal ni hiperandrogenemia, estas mujeres generalmente tienen ciclos ovulatorios y menstruaciones regulares, diagnosticándose "hirsutismo idiopático" o "sensibilidad periférica a los andrógenos". En estos casos el factor genético es dominante y el diagnóstico se alcanza por exclusión, conociéndose que esta condición afecta aproximadamente al 6% de mujeres con hirsutismo.

La unidad pilo sebácea tiene la capacidad de sintetizar andrógenos *in situ* a partir del colesterol, o convertir los andrógenos circulantes en otros biológicamente más activos, para el efecto se han identificado por lo menos seis complejos enzimáticos activos como: la Esteroidesulfatasa, 3 β -hidroxi esteroide deshidrogenasa, 17 β -esteroide deshidrogenasa, esteroide 5 α reductasa, 3 α hidroxi esteroide deshidrogenasa y aromatasa. Más aún se ha demostrado por ejemplo que la Esteroidesulfatasa junto con el complejo enzimático P 450 17-hidroxilasa residen en el citoplasma de los sebocitos y keratinocitos de la piel, que la 3 α hidroxi esteroide deshidrogenasa convierte a la Dehidrotestosterona (DHT) en 3 α androstanediol y como la esteroide 5 α reductasa tiene 2 subtipos, la I presente en la glándula sebácea, mientras la II se localiza en el folículo piloso en donde es muy activa determinado la transformación de Testosterona (T) en Dehidrotestosterona (DHT) el andrógeno biológicamente más activo y con mayor afinidad por los receptores androgénicos. Una mayor expresión de esta enzima, como se ha demostrado en la piel de los genitales de mujeres con hirsutismo idiopático, explicaría una mayor conversión de T a DHT, aun con niveles circulantes de andrógenos normales; situación que se ha corroborado cuantificando sus metabolitos específicos como el 3 α andostanediol glucoronidato, que se encuentra incrementado en elevado número de casos de hirsutismo idiopático, aunque no en todos.

El estudio diagnóstico se inicia con la historia clínica que orienta la posible etiología y la selección de los estudios complementarios posteriores. Siempre se debe determinar la existencia o no de hiperandrogenemia y posteriormente localizar la fuente de esta. Para el primer objetivo existen dos métodos: - Cuantificación periférica directa de los andrógenos más importantes: T, Δ^4 , DHEA. O en casos muy específicos, -previa cateterización venosa selectiva tanto ovárica como suprarrenal. Los niveles periféricos de los andrógenos permiten en forma confiable conocer si existe o no un incremento de estos y su posible origen. Es también importante la cuantificación de las gonadotropinas LH y FSH y los esteroides E₂ y Progesterona que orientan el diagnóstico de los trastornos ováricos. La cuantificación de 17 Hidroxiprogesterona (17 OH P) y la fracción sulfatada de la DHEA (DHEA-S) es útil para el diagnóstico de las deficiencias enzimáticas suprarrenales. Al diagnóstico de "hirsutismo idiopático" se llega por exclusión de las causas ováricas, suprarrenales, u otra patología endocrina, lo que es imprescindible antes de iniciar cualquier modalidad terapéutica.

Para el manejo terapéutico del hirsutismo se están utilizando en forma creciente un grupo de fármacos que actuando selectivamente a nivel periférico e inclusive a nivel de la biosíntesis androgénica han demostrado su eficacia en el control del crecimiento del vello, a estos agentes en forma general se los denomina como antiandrógenos y los más importantes son: -ciproterona acetato, spironolactona, finasteride, flutamida, bicalutamida, los que administrados por vía oral y aún en forma tópica como el finasteride, han demostrado inhibir en forma efectiva el crecimiento del vello. El hidroclohidrato de eflornitine ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del hirsutismo, su mecanismo de acción no es hormonal, tampoco es depilatorio y puede emplearse tanto en el hirsutismo andrógeno dependiente como en el idiopático, su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima ornitind Descarboxilasa.

Antes de iniciar tratamiento farmacológico, debemos informar a las afectadas que este debe administrarse por tiempo prolongado y que sus efectos son ostensibles a partir del 6to mes.

ALTERACIONES GENÉTICAS Y AMBIENTALES DE LA INSULINO-RESISTENCIA EN EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

**DRA. TERESA SIR PETERMANN PROFESOR TITULAR DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE.
TSIR@MED.UCHILE.CL**

En los últimos años, numerosos estudios han establecido una relación entre la insulino-resistencia (IR) y el síndrome de ovario poliquístico (SOP), disfunción endocrino-metabólica de alta prevalencia (5-10%) en la mujer premenopáusica de etiología incierta. De hecho, la mayoría de las mujeres con SOP (60-80%) presenta IR periférica, la que afecta principalmente el músculo y el tejido adiposo, y una hiperinsulinemia compensatoria que puede manifestarse en forma independiente de la obesidad. La IR en conjunto con la disfunción de la célula beta pancreática, juegan un papel preponderante en las consecuencias metabólicas a largo plazo del síndrome, entre las que cabe destacar la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. Debido a su alta prevalencia, se postuló que este síndrome podría tener una base genética. La mayoría de los estudios se ha relacionado con el hiperandrogenismo o la morfología ovárica estimada por ecografía y en ellos se ha establecido una alta frecuencia de SOP en las madres (35%) y hermanas (40%) de estas pacientes. No obstante, un escaso número de trabajos ha evaluado el compromiso metabólico en otros miembros de la familia de mujeres con SOP. Según nuestra experiencia, un primer estudio de agregación familiar, basado en encuestas de mujeres sanas y pacientes con SOP, logró establecer que la probabilidad de que un miembro de la familia (hermanos, padres y abuelos) de una mujer con SOP presentara una patología metabólica era 2.7 veces mayor que el de una mujer control. Una segunda investigación publicada recientemente en la Revista Diabetologia donde evaluamos: tolerancia a la glucosa, IR y frecuencia de diabetes tipo 2 en los padres de 60 mujeres sanas y 106 mujeres con SOP demostró que los padres de estas últimas presentaban IR y diabetes tipo 2 con mayor frecuencia que los padres de mujeres normales, por lo que constituirían un grupo de alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Además observamos que los padres de las mujeres con SOP presentaban alteraciones metabólicas más frecuentemente que las madres. Hasta el momento no se ha podido excluir una forma de herencia dominante autosómica o ligada al X, aunque la forma de herencia probablemente sea más compleja, la que radica en la heterogeneidad del síndrome y la ausencia del fenotipo masculino, aunque algunos estudios sugieren que sería el hombre con recesos temporales prematuros el "fenotipo masculino de SOP". Respecto a los genes asociados a la acción insulínica, varios de ellos han sido los indicados como posibles genes candidatos en el SOP entre los cuales destacan los genes que codifican para los substratos 1 y 2 del receptor de insulina. Según nuestras observaciones en población chilena, los polimorfismos Gly972Arg de IRS-1 y Gly1057ASP de IRS-2 interactuarían con la obesidad para influir la RI del SOP contribuyendo a la patogénesis del componente metabólico de este síndrome. Entre los factores ambientales en juego en la etiopatogenia del SOP, destaca la obesidad, la dieta, el estrés y el sedentarismo. Recientemente se ha reconocido que existirían además

determinantes prenatales en la etiopatogenia del SOP entre los que cabe mencionar al retardo del crecimiento intrauterino, lo que condiciona un niño pequeño para su edad gestacional (PEG) y la exposición prenatal a andrógenos (androgenización prenatal), ambas condiciones podrían producir una "reprogramación" de la función hormonal y metabólica del feto, siendo uno de los principales efectos la disminución a la sensibilidad tisular a la insulina. En síntesis, las evidencias indican que el SOP tendría una predisposición genética que podría ponerse de manifiesto aún antes de la menarquia y que factores ambientales, ya sea durante la vida prenatal o postnatal, llevarían a una expresión clínica y bioquímica del síndrome en la vida adulta.

LUNES 19 DE ABRIL

ALTERACIONES DEL CICLO MENSTRUAL POR MODIFICACIONES PONDERALES

ALTERACIONES NEUROENDOCRINAS EN ANOREXIA NERVIOSA-BULIMIA NERVIOSA

*Dra. Inés de la Parra
Hospital Italiano de Buenos Aires*

Desde la antigüedad, se conocen mujeres que han presentado síntomas de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) (Reina Magarita de Hungría, Santa Catalina de Siena, Santa Teresita del Niño Jesús, etc.) El Dr. R. Morton en 1689, describe por primera vez una paciente con "psitis nerviosa". A posteriori otros psiquiatras refieren la enfermedad en diferentes publicaciones. Pero recién en 1972 Feighner, publica por primera vez los criterios de inclusión en Anorexia Nerviosa (AN), luego en 1979, Gerald Russel describe una entidad independiente de la AN que sería la Bulimia Nerviosa (BN) En la actualidad los criterios de inclusión para describir esta patología es a través del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders -(DSM IV, 1994), que los divide en : Anorexia Nerviosa, Bulimia Nerviosa, Trastorno de la conducta alimentaria no especificado.

Las alteraciones que afectan a estos pacientes incluyen el área: biológica, psicológica y sociocultural.

ALTERACIONES NEUROENDOCRINOLOGICAS EN ANOREXIA NERVIOSA

Los hallazgos en AN sugieren una disfunción hipotalámica estando afectado los neurotransmisores cerebrales, eje gonadotrófico, tiroideo, adrenal, prolactínico, hormona de crecimiento (GH), melatonina, leptina, Ghrelin, sensibilidad a la insulina (I) y finalmente el metabolismo fosfocálcio.

Como consecuencia de esto la paciente puede presentar retraso puberal, amenorrea primaria o secundaria, de acuerdo al momento que se inicie la enfermedad. Estando involucrado en la etiología de la amenorrea, la disfunción hipotalámica, el descenso de peso, la situación de stress, el ejercicio físico, etc.

En la actualidad aún nos e ha dilucidado si la alteración de los neurotransmisores es un trastorno primario o secundario a la malnutrición (Barry V.C, 1997).

NEUROTRANSMISORES EN AN

Serotonina: (Kaye W 1999) refiere reducción de la síntesis, captación y el recambio de serotonina, de la sensibilidad de los receptores postsinápticos y del nivel de serotonina en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La persistencia se mantiene durante un período prolongado después de la recuperación de los pacientes.

La actividad *dopaminérgica* está aumentada, suprimiendo la secreción de LH a través del GnRH (Barry 1997). La *noradrenalina* (N) está disminuida lo mismo que los receptores postsinápticos con adrenérgicos.

Neuropéptido Y (NPY): potente orexígeno, controla en hipotálamo la ingesta de alimento, aumentando el apetito a expensas de los carbohidratos e inhibiendo a la leptina. Kaye en 1990, encuentra elevación en LCR, Baranoswski, 1998, no halla variación en estas pacientes.

β Endorfina: controla la secreción de LH. Los resultados hallados en LCR varía con los diferentes autores, unos hallan valores normales y otros elevados.

Péptido Gastrointestinal. Colecistoquinina (CCK): Péptido inductor de la saciedad. En AN se encuentra una elevación postprandial más rápida.

ALTERACION DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISO-OVARICO

En AN luego de la administración de LHRH, la respuesta gonadotrófica es variable, pero indicando una deficiencia en la liberación hipotalámica de LHRH. Como consecuencia de esto, estaría afectada la secreción de LH y posteriormente de FSH. La bioactividad de estas hormonas se hallarían reducidas.

El ovario se encontraría en reposo, con marcado descenso de secreción de estradiol, pero no hallándose modificada la secreción de testosterona.

Warren M. y col 2001, refiere que la amenorrea hipotalámica y la función reproductiva en AN puede persistir si el desorden alimentario está presente, sugiriendo la presencia de factores metabólicos inhibitorios de la reproducción que pueden ser independientes del peso.

ALTERACION DEL EJE ADRENAL

Factor Liberador de Corticotrofina (CRF): se encuentra elevado en LCR. *Cortisol plasmático en 24hs* elevado manteniendo su ritmo circadiano, lo mismo que el *cortisol libre*.

ACTH plasmática: dentro de límites normales

Andrógenos suprarrenales: reducido, principalmente DHEA, igual que la disminución en la relación DHEA/cortisol.

Estas alteraciones revierten luego de la recuperación del peso.

EJE TIROIDEO

La *T3*, se halla disminuida relacionándose con la desnutrición, observándose un aumento del metabolito inactivo T3 reversa(T3r).

Estas pacientes presentan síntomas y signos similares al cuadro de hipotiroidismo

T4: valores normales o subnormales, con concentración normal de TSH.

Este estado hipometabólico serviría como protección contra los procesos catabólicos de estas pacientes.

EJE PROLACTINICO

Se encuentra dentro de valores normales con tendencia al descenso

EJE SOMATOTROFICO (HG e IFG-I)

LA HG está aumentada en el 50% de las pacientes, y esto serviría como consecuencia del aumento de la frecuencia de los pulsos.

IGF-I, IFGBP3, están reducidos en cambio IFGBP2 está aumentada en relación con el descenso de peso

Melatonina: durante las horas nocturnas se halla elevada

Sensibilidad a la insulina: pueden presentar alteraciones que van desde la falta de respuesta hasta aumento paradójicos ante sobrecarga con glucosa.

Leptina: el nivel plasmático de esta hormona está muy reducido en período activo de enfermedad, estando esto relacionado a los escasos depósitos de grasas. La leptina actuaría como defensa del organismo ante un estado de déficit energético característico de esta patología, reservando la energía posible para los requerimientos de sobrevivencia.

Ghrelin: este péptido de 28 aminoácidos, con efecto orexígeno y adipogénico sería el mejor indicador del status nutricional.

Los niveles plasmáticos de esta hormona están elevados en AN, correlacionándose negativamente con el Índice de Masa Corporal (IMC)

BULIMIA NERVIOSA

Existen indicios que las alteraciones que presentan las pacientes con BN serían de origen central.

ALTERACIONES DE NEUROTRANSMISORES

Serotonina: neuropéptido con efecto inhibitorio sobre el patrón de ingesta

La hipofunción serotoninérgica, reduce la sensación de saciedad, incrementa la cantidad de alimentos, la duración de la ingesta y el consumo de hidratos de carbono.

Noradrenalina: tiende a estimular la ingesta de hidratos de carbono e hiperfagia

Probablemente hay una disfunción en estos pacientes.

ALTERACION DE PEPTIDOS NEURMODULADORES

Neuropéptido Y: Kaye y col. 1999, observan una alteración en las mujeres bulímicas. Pero no está claro si es la causa o consecuencia del desorden de la alimentación.

β Endorfina: aumenta la necesidad de ingestión de grasas y proteínas. Algunos autores la encuentran elevada y otros disminuida.

Colecistoquinina (CCK): Controla la saciedad secretada por el sistema gastrointestinal. Los niveles postprandiales se hallan disminuidos en estas pacientes.

ALTERACIONES ENDOCRINOLOGICAS

Se ha encontrado alteraciones del ciclo menstrual, amenorrea o ciclos regulares. En general se observa alteración en la secreción basal y amplitud de los pulsos de LH.

A nivel del **eje tiroideo**, se halla una TSH con baja bioactividad y ante los estímulos respuestas disminuidas y aplanadas en el 22% de las pacientes. (Kirike N, 1987).

La respuesta a la **Prolactina** es normal, encontrándose elevada la **hormona de crecimiento**.

Estos datos sugieren en estas pacientes una disfunción hipotalámica.

Leptina, de la Parra I y col. 1999 y Calandra 2003, no hallan diferencia significativa en la concentración de leptina plasmática entre el grupo control y BN. Los niveles de leptina no serían de ayuda para el diagnóstico, ni para el pronóstico de los TCA. Estaría relacionada su concentración en relación a la masa corporal (IMC).

Insulina Plasmática, utilizando el Test de tolerancia oral a la glucosa se pueden obtener tres tipos de respuesta insulínica:

- 1) Exagerada
- 2) Normal, semejante al grupo control

3) Baja

La exagerada respuesta a la insulina fue considerada una adaptación fisiológica a las purgas intermitentes pudiéndose revertir con el tratamiento.

ASOCIACION DE SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO (SPO) Y BULIMIA NERVIOSA.

La hiperinsulinemia puede desencadenar una correlación entre BN y SOP.

El metabolismo de insulina sería un elemento central en el SOP y las fluctuaciones de los carbohidratos asociada a los TCA juegan un rol en la fisiopatología. (ciclos de ayuno, atracón, purga)

CONCLUSIONES

En pacientes con TCA se requiere no solo la asistencia de un equipo interdisciplinario (psiquiatra, nutricionista, endocrinología ginecológica) sino también la modificación de conductas socioculturales y de los medios de comunicación que incitan a persistir con estos síntomas.

En el futuro, el mayor conocimiento de la interacción de neurotransmisores y hormonas, permitirá mejorar los tratamientos en estas pacientes.

VIOLENCIA FAMILIAR Y ABUSO SEXUAL EN PACIENTES CON TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

DRA. ANA MARÍA GARCÍA DE AMUSQUÍBAR

Durante la década del 90 se multiplicaron los trabajos de investigación sobre el rol desempeñado por las experiencias traumáticas infantiles (especialmente abuso sexual y violencia familiar) en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria (T.A.). Tanto abuso sexual infantil (A.S.I.) como violencia familiar (V.F.) producen en el niño efectos Biológicos, psicológicos y de desempeño social a corto o largo plazo.

La prevalencia del antecedente de A.S.I. en pacientes con T.A. oscila según diversos autores, entre 7 y 80%. Caty Reto examinó la relación entre abuso físico, disociación, síntomas bulímicos y descontrol impulsivo hallando el antecedente de abuso físico en el 32% de la muestra. Las notables diferencias entre los diferentes estudios pueden deberse a discrepancias en la definición de abuso, a diversas metodologías en la recolección de datos o en la selección de la muestra.

El secreto que habitualmente rodea al abuso hace difícil corroborarlo. De todas maneras, es un dato a tener en cuenta que el 74% de los pacientes sobrevivientes a incesto de la muestra de Herman y Schatzow' s pudieron obtener confirmación externa del mismo.

El abuso durante la infancia puede producir alteraciones en los sistemas de neurotransmisión y neuroendocrinos así como también cambios anatómicos y funcionales en el cerebro. A través de estudios de resonancia magnética se evidenció un 12% de disminución en el volumen del hipocampo izquierdo y alteraciones electroencefalográficas en niñas que fueron víctimas de abuso. Al parecer el impacto de la experiencia puede alterar el funcionamiento y desarrollo cerebral.

Las experiencias traumáticas infantiles pueden tener efectos significativos sobre la constitución de la imagen corporal, de la identidad, de la autoestima, del control de impulsos y del funcionamiento interpersonal.

La posibilidad de la existencia de secuelas y la intensidad de las mismas en pacientes abusados dependen de: 1- Funcionamiento anterior (edad en el momento del hecho, vulnerabilidad), 2- Dinámica familiar, 3- Naturaleza, severidad y extensión del trauma, 4- Respuesta al trauma (del niño y su familia), 5- Reacciones a largo plazo (eventos disparadores).

El antecedente de A.S.I. es más frecuente en pacientes que padecen bulimia nerviosa (B.N.) comparadas con las anoréxicas restrictivas (A.R.) o comedoras compulsivas (C.C.) y generalmente es intra familiar.

El antecedente de A.S.I. en B.N. aumenta la comorbilidad con depresión, alcoholismo, cleptomanía, promiscuidad, auto mutilación, síntomas disociativos severos (trastornos de identidad, despersonalización, amnesia).

A su vez se pudo observar que pacientes con antecedentes de A.S.I. tienen scores elevados en el EDI (Eating Disorders Inventory Test) especialmente en los síntomas de búsqueda de delgadez, desconfianza en los vínculos interpersonales, conciencia de interioridad, perfeccionismo.

Actualmente se considera que A.S.I. es factor de riesgo en B.N. y que entre 1/6 y 1/3 de los casos severos de B.N. pueden relacionarse con este antecedente.

Algunos pacientes con antecedentes traumáticos severos pueden tener amnesia del episodio. Otros lo recuerdan pero no lo comunican por vergüenza, sentimiento de culpa, temor a no ser comprendidos, al rechazo, a enloquecer, etc. Algunos experimentaron reacciones adversas (negativas) de aquellas personas a quienes refirieron el hecho (incredulidad, humillación, culpabilización, etc). La mayoría de las pacientes no refieren espontáneamente el suceso en las consultas médicas.

En nuestro equipo (Centro de Trastornos de la Conducta Alimentaria del Hospital Italiano) evaluamos 340 pacientes ambulatorias (14% A.N.R., 7% A.N.P., 26% B.N., 53% T.A.N.E.) de las cuales el 13.2% tenía antecedente de A.S.I. y el 23.5% de V.F. Ambos antecedentes fueron más frecuentes en las pacientes bulímicas (A.S.I. 21.6% y V.F. 30.6%).

La frecuencia de A.S.I. en nuestra muestra es inferior a la hallada en varios trabajos realizados en E.E.U.U. Ello puede deberse, entre otras razones, a diferencias metodológicas en cuanto a criterios de inclusión en A.S.I. en las diferentes muestras. Coincidiendo con otros trabajos americanos y europeos los pacientes con bulimia son los que presentan mayor frecuencia el antecedente de A.S.I.

La edad en que se perpetró el A.S.I. osciló entre los 6 y los 16 años. en su mayoría el abuso fue intra familiar (abuelos, tíos, allegados a la familia o líderes religiosos). Tuvimos sólo un caso de abuso realizado por una persona extraña al medio habitual donde vivía el niño. Todos los abusadores fueron varones.

La mayoría de nuestros pacientes no reportaban espontáneamente el hecho. Por el contrario, a pesar de haber realizado otras consultas y tratamientos psicológicos previos el dato del abuso había permanecido como un "secreto" vergonzante y difícil de comunicar verbalmente. Muchos pacientes agradecieron la oportunidad de poder hablar por primera vez éstos temas.

Si bien A.S.I. y V.F. no son antecedentes necesarios ni suficientes para la aparición de un T.A., su investigación es importante para la comprensión de la compleja génesis de los mismos y para facilitar su tratamiento. También puede ser útil para la prevención dado que entre un 33 y un 44% de pacientes fueron victimizadas durante su infancia vuelven a ser abusadas física y/o sexualmente durante la adultez.

Considero necesario que los profesionales de la Salud tomemos conciencia de la naturaleza, extensión y consecuencias de este importante problema social como es la victimización en la infancia, para así poder tomar adecuadas medidas preventivas y terapéuticas.

Bibliografía

- Reto C. Dalenberg C. Dissociation and Physical Abuse as predictors of Bulimic Symptomatology and Impulse dysregulation. In Sexual Abuse and Eating Disorders. Cap. IV. Edited by Mark Schwartz and Leigh Cohn. Bristol. Brunner-Mazel. Ed., 1996.
- Herman J., Schatzow E. Recovery and verification of memories of childhood sexual trauma. Journal of Orthopsychiatry. 56:137-141, 1987.
- Wonderlich Stephen et. Al. Eating Disturbance and sexual trauma in childhood and adulthood. Int J. Eat. Disord. 29: 401-412, 2001.
- Brand Bethany. Trauma and violence in Women's Mental Health. Edited by Susan Kornstein and Anita K. Clayton . cap. 32 p. 542-554. The Guilford Press 2002.
- Mahon J. Childhood trauma has dose-effect relationship with dropping out from psychotherapeutic treatment for bulimia nervosa: a replication. Int. J. Eat. Disord. 30: 138-148, 2001.

MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS EN ADOLESCENTES. AMENORREA DR. LUIS DANCKERS PERALTA

Una de las situaciones a tener en cuenta con esta patología es que se ha ido incrementando progresivamente pues esto va de la mano con desordenes de la alimentación. La cultura light se ha ido incrementando groseramente.

La incidencia de amenorrea en la población general es de 2 a 5% (1), sin embargo en las atletas la incidencia es de 3.4 a 44% (2), el cual es bien reconocido . Puede darse desde la forma Primaria o la Secundaria siendo relacionado a un estado de hipoestrogenismo por la disminución de la frecuencia de pulso de la Hormona liberadora de Gonadotrofinas, lo que lleva a la disminución de la frecuencia de LH desde la hipófisis (3). Este estado de bajos niveles de estrógenos puede llevar a una disminución de la densidad mineral ósea y osteoporosis.

Una vez diagnosticado el estado de Osteoporosis en la Adolescente y que además tiene Amenorrea, debemos individualizarlo para dar el tratamiento requerido. Será bueno que la ayuda del especialista en desordenes alimenticios, como del dietista sean importantes. Restablecer la ingesta adecuada de alimentos es recomendada. (4)

La Amenorrea puede ser revertirse con la reducción del ejercicio en el caso de las atletas. La ganancia de peso sería positiva y ayudaría ese sólo hecho a restablecer los períodos menstruales.

La utilización de Terapia Hormonal es beneficiosa en algunos casos. Dar pastillas de estrógenos y progesterona o parches dérmicos son usados para restablecer los períodos menstruales. En mi experiencia la utilización de píldoras anticonceptivas pueden ser de mucha utilidad.

La dieta con ingesta de Calcio para llevar el pico de masa ósea es de importancia. La necesidad de medicamentos antiresortivos diferentes a las hormonas serán de utilidad previa a la evaluación e individualización, tales como los bifosfonatos

Referencias

- 1.Loucks AB, Horvath SM: Athletic amenorrea: a review. Med Sci Sports Exerx 17:56-72, 1985.
- 2.Dale E, Gerlach DH, Wilhite AL: Menstrual dysfunction in distance runners. Obstet Gynecol 54:47-53, 1979.
- 3.Loucks AB: Effects of exercise training on the menstrual cycle: existence and mechanisms. Med Sci Sports Exer 22: 275-280, 1990.
- 4.Putukian M: The female Triad , eating disorders, amenorrhea, and osteoporosis. Sports Medicine 78:345-356, 1994

IV CONGRESO ARGENTINO DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA: CRONOBIOLOGÍA DE LA MUJER DEL SIGLO XXI

MARTES 20 DE ABRIL DE 2004

WORKSHOP DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA

INSUFICIENCIA OVARICA

DISGENESIA GONADAL: TRATAMIENTO CON GH Y SUSTITUCIÓN HORMONAL DR. HUGO L. FIDELEFF- UNIDAD ENDOCRINOLOGÍA. HOSPITAL ALVAREZ

Las disgenesias gonadales abarcan un amplio y heterogéneo grupo de afecciones que tienen en común desarrollo anormal de la gónada fetal.

El síndrome de Turner (ST) es la más frecuente de las disgenesias gonadales, afectando aproximadamente a 1 de cada 2000 niñas nacidas vivas. Si bien aproximadamente el 10% de los abortos espontáneos presentan una fórmula cromosómica 45X, el 1% de los fetos portadores de dicha fórmula llega a término.

La baja estatura y la falla gonadal son las dos características clínicas más constantes de este síndrome. A pesar de que muchos otros órganos y sistemas se pueden ver involucrados en grado variable, en los últimos años se ha podido constatar que el incremento de la mortalidad en pacientes con ST no sólo está relacionado con las malformaciones congénitas cardíacas y vasculares, sino además con el aumento de otros factores de riesgo (insulinorresistencia, diabetes, dislipidemia, composición corporal y modificaciones endoteliales).

Con respecto a la baja talla, afecta al 95% de los pacientes. Numerosos estudios de diferentes países han mostrado una talla final de hasta 20 centímetros menor que la de sus pares.

Clásicamente se han descrito diversos factores para explicar este fenómeno:

1. Moderado retraso de crecimiento intrauterino
2. Baja velocidad de crecimiento durante la infancia y la niñez.
3. Ausencia o bien disminución importante del pico de crecimiento puberal.

Las causas del trastorno del crecimiento y de la baja talla final son aún controvertidas. Sin embargo pareciera que la haploinsuficiencia del Gen SHOX jugaría un rol fundamental, así como una serie de “desórdenes” a nivel del cartílago de crecimiento. Si bien algunos pacientes con ST presentan además deficiencia de GH, el déficit de talla no estaría relacionado con trastornos clásicos del eje GH-IGF. Algunos autores han descrito modificaciones de la bioactividad y de las distintas isoformas de GH.

Si bien la falla gonadal constituye otra de las manifestaciones clínicas fundamentales del síndrome, hasta un 30% en algunas series desarrollan una pubertad espontánea y un 2 - 5% presentan una aparente indemnidad, a menudo transitoria del eje Hipotálamo-Hipofisario y, en algunos casos, fertilidad espontánea.

Últimamente se ha enfatizado en una serie de trastornos metabólicos que acompañan al síndrome. La diabetes insulino dependiente es 2 a 4 veces más frecuente en pacientes con ST comparadas con la población general y con tendencia a desarrollarse a edades más tempranas. La insulinorresistencia, la intolerancia a los hidratos de carbono, la dislipidemia y la obesidad forman parte también de este cuadro de alteraciones metabólicas.

Por todo lo expuesto, el tratamiento de estas pacientes debe ser integral, abarcativo y dirigido a mejorar la calidad de vida disminuyendo la morbimortalidad incrementada en este cuadro.

Se ha comprobado que el tratamiento con GH es efectivo para aumentar la velocidad de crecimiento y mejorar el pronóstico de talla final. La edad de comienzo es controvertida: mientras que algunos autores la proponen desde el momento del nacimiento, otros lo aconsejan a partir de los 2 a 4 años de edad. El tratamiento se discontinúa cuando la paciente presenta una edad ósea mayor o igual a 14 años y/o una velocidad de crecimiento inferior a 1 centímetros/año.

En algunos casos, las dosis de GH utilizadas provocaron trastornos del metabolismo hidrocarbonado como el hiperinsulinismo que cedieron al disminuir las mismas o al finalizar el tratamiento.

Algunos autores han descrito mejoría de la dislipidemia durante el tratamiento con GH por reducción del colesterol total y LDL e incremento del HDL, efecto beneficioso que se revierte al suspender el tratamiento.

En nuestra experiencia, no observamos insulinorresistencia en las pacientes sin tratamiento con GH, pero sí presencia una discreta dislipidemia .

Si bien la presión arterial en las pacientes con ST suele ser más elevada que en sus controles normales, tratamiento con GH puede o no modificarla (ligero descenso).

Con respecto al desarrollo puberal, cuando la paciente llega a una edad cronológica acorde con el comienzo de la pubertad y se ha logrado una talla aceptable, se debe iniciar terapéutica hormonal de reemplazo. Se comienza con estrógenos en dosis bajas tratando de imitar una pubertad fisiológica, para luego agregar progesterona. El momento de inicio de esta terapéutica no sólo debe estar pensado en función del crecimiento y la talla final, sino que otros factores también deben ser considerados, tales como el pico de aposición ósea, factores psicológicos y situación social.

El impacto de la terapia de reemplazo con hormonas sexuales sobre la tolerancia a la glucosa permanece aún por aclarar. Algunos autores demostraron un deterioro en la respuesta insulínica en el test de tolerancia a la glucosa después del tratamiento con estrógenos-progesterona, mientras que otros refirieron mejoría de la insulinosensibilidad en pacientes bajo tratamiento hormonal.

En conclusión, pareciera existir consenso sobre la acción beneficiosa del tratamiento con GH sobre la velocidad de crecimiento y la talla final, persistiendo datos contradictorios sobre el impacto que esta terapéutica tendría sobre la composición corporal, la tolerancia a los hidratos de carbono, la insulinosensibilidad, el endotelio y otros factores de riesgo.

Han colaborado en la preparación de este manuscrito y en el relato, la Dra. Miriam Azaretsky (Endocrinología, Hospital Francés) y la Dra. Miriam Llano (Endocrinología, Hospital Alvarez), a quienes agradezco su contribución.

OOFORITIS AUTOINMUNE. TERAPIA CON CORTICOIDES O ESTRÓGENOS? DRA SELVA LIMA URUGUAY

La falla ovárica precoz (POF) se define como el cese de ciclos menstruales antes de los 40 años, manteniéndose la paciente en amenorrea por un año o más, acompañado de niveles de FSH elevados, y niveles de Estradiol en sangre bajos.

Si bien la preocupación inicial suele ser la infertilidad, la repercusión biológica de la falla ovárica no debe subestimarse.

La falla ovárica de causa autoinmune, es conocida, no así su prevalencia, la cual no es bien conocida.

En la evaluación epidemiológica realizada por Jacobson, D et al (Clin Immunol. Immunopathol 1997, 84-223), encontró que 1 de cada 31 mujeres en EEUU padece una enfermedad autoinmune. El estudio de Coulam et al (Incidence of POF. Obstet. Gynecol. 1986. 67-604) encontró una prevalencia de 1,2% en mujeres con POF antes de los 40 años. Habitualmente se observan otras enfermedades autoinmunes asociadas a la POF: Tiroiditis, Insuficiencia Adrenal, LES, Artritis reumatoidea, Diabetes, Miastenia Gravis, Síndrome de Sjögren etc.

La falla ovárica de causa autoinmune, parecería estar precedida por periodos de subfertilidad, de manera que probablemente la POF y la infertilidad representen una sola expresión de la misma causa. Los marcadores endócrinos de función ovárica, son los mismos en la POF de causa autoinmune y en las de causa no inmunológica. En la POF de causa autoinmune, los perfiles inmunológicos incluyen similar prevalencia de autoanticuerpos, incremento de células

T Helper/ células T supresor, descenso de células Killer e incremento de linfocitos B y Linfocitos HLA-DR. Positivos, etc. Por tal razón difícilmente la POF de causa autoinmune, representa un desorden inmunológico aislado. Si bien se han identificado anticuerpos específicos antiováricos en animales, y en humanos, esta investigación aún está en desarrollo.

La repercusión de la agresión autoinmune en el tejido ovárico y su función es variable, Conway et al. (Fertil Steril. 1996, 65-337) encontró un 60% de actividad folicular por ultrasonido en pacientes

portadoras de POF de causa inmunológica, por lo que la repercusión ovárica puede tener expresión diferente en cada paciente. Se han comunicado en múltiples estudios, restauración de la fertilidad en el curso de una POF inmune en forma espontánea o bajo terapia estrogénica y/o inmunosupresora con corticoides. En algunas pacientes se ha comprobado en forma intermitente, respuesta funcional ovárica, con desarrollo folicular y embarazos luego de la administración de corticoides a bajas dosis (Luborsky. Clin Endoc. Metabol 1990;70:69), o altas dosis por corto período de tiempo. (Hoek et al. Endocr. Rev. 1997;Feb;18:107-34), luego de tratamiento con estrógenos (Zargar et al. J Assoc. Physicians India 2000;Feb.24,48-213) y también en forma espontánea (Taylor et al. Clin Endocrinol 1989; 31:305)

El tratamiento inmunosupresor con corticoides parecería tener mayor indicación en aquellas pacientes que presentan una POF de reciente comienzo y desean recuperar función ovárica cuyo objetivo es lograr la fertilidad (Corenblum et al. Fertil Steril 1993;59:988) . Esta terapia no está libre de riesgos tales como Síndrome de Cushing, osteonecrosis, etc. (Kalantaridou et al Hum Reprod. 1999;14:1777)

La terapia de reemplazo estrogénico-progestacional ha demostrado su eficacia en la prevención de repercusión ósea, cardiovascular y el síndrome climatérico, así como la restauración de la fertilidad en algunos casos. (Taylor et al. J Clin. Endocrinol. Metab. 1996;81:3615)

. **WORKSHOP BIOQUÍMICOS**

CAMBIOS HORMONALES EN LA TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA.

Dra. Laura Boero – Dra. Viviana Mesch

Desde varios años antes de producirse el último sangrado menstrual, la mujer experimenta cambios clínicos, biológicos y endocrinológicos, que se traducen en los primeros síntomas de proximidad a la menopausia y que comprenden el período denominado *transición menopáusica*.

Considerando las modificaciones hormonales de este período, lo primero que se manifiesta es un aumento progresivo de FSH con la edad en la fase folicular y en el período post-ovulatorio temprano, pero sin cambios significativos en los niveles de LH. Con respecto a los niveles de estradiol (E_2), tradicionalmente se aceptaba que disminuían en los años previos a la menopausia; sin embargo, publicaciones más recientes establecen que en realidad sus niveles están más elevados cuando se comparan con los de mujeres en edad fértil. La progesterona (P_4), se encuentra en niveles ovulatorios aunque indicadores de fase lútea inadecuada, o bien, corresponde a ciclos anovulatorios.

El aumento selectivo en los niveles de FSH se debería, según la mayoría de los autores, a una disminución en los niveles de inhibinas séricas, y a su turno, esos niveles aumentados de FSH, explicarían el aumento de E_2 en esta etapa. Por otra parte, estos niveles altos de FSH estimularían un mayor número de folículos en cada ciclo, lo que permitiría explicar la mayor velocidad de depleción folicular que se observa a partir de los 40 años.

Con respecto a los cambios en los niveles de andrógenos en este período, también existen controversias. La mayoría de los autores no encuentra variaciones significativas en relación a la mujer en edad fértil salvo en la DHEAS, que disminuye más en relación con la edad que con la menopausia en sí misma.

En la postmenopausia, tanto la LH como la FSH aumentan significativamente al producirse la disminución de los esteroides y péptidos (inhibinas) producidos por el ovario y, en consecuencia, la falta de un adecuado feed-back negativo por parte de los mismos. Los niveles de FSH son de 10 a 15 veces mayores que en fase folicular en edad reproductiva, con LH de 3 a 5 veces más alta. Una gradual declinación de los niveles en sangre de ambas gonadotropinas ocurre después de la séptima década de vida.

Los niveles de andrógenos son menores que en la mujer joven, siendo más importante la disminución de androstenodiona que la de T_o , mientras que la DHEAS continúa su descenso edad dependiente.

El E_2 se encuentra en concentraciones que representan el 10% o menos de las halladas en la premenopausia, la P_4 es baja y las inhibinas indetectables. La fuente de estrógenos en la postmenopausia es

fundamentalmente la aromatización extragonadal: los andrógenos son convertidos a estrógenos en sitios extraováricos (tejido adiposo, piel, hígado, cerebro). Esta conversión periférica involucra especialmente la conversión de androstenediona a estrona (E_1). La concentración de E_1 circulante en la menopausia es más alta que la de E_2 (relación $E_1/E_2 > 1$) e inversa a la encontrada en la premenopausia.

A medida que los niveles de E_2 bajan, se observa una disminución asociada de los niveles de prolactina y de SHBG.

Un punto importante a considerar cuando se desea conocer la concentración sérica de E_2 , es el inmunoensayo empleado. Si la paciente se encuentra bajo tratamiento hormonal de reemplazo, dependiendo de la vía de administración, se pueden formar conjugados de estrógenos que presentarán distinto grado de entrecruzamiento, según el anticuerpo (Ac) utilizado. Si el acople del hapteno (E_2) con su proteína *carrier* se realiza en posición 6 de la molécula, se obtienen anticuerpos con muy baja reacción cruzada frente a esteroides estructuralmente relacionados, observándose mayor entrecruzamiento si el acople se realiza en posición 3.

Por otro lado, ciertos progestágenos como la noretisterona, sufren en el organismo una transformación a etinil estradiol por aromatización del anillo A y éste es reconocido por el Ac antiestradiol en ciertos radioinmunoensayos. Este hecho debe tenerse en cuenta al determinar la concentración de estradiol en tratamientos combinados que utilicen este progestágeno.

CONTROL DE CALIDAD EXTERNO EN LA DETERMINACIÓN DE hCG

Dra. Marta Torres – Programa Buenos Aires de Control de Calidad Externo en Análisis Clínicos – CEMIC - Galván 4102 – Buenos Aires - Argentina

Existe una gran variedad de ensayos cuantitativos para la determinación de hCG. Se han identificado por lo menos 8 sitios de unión de anticuerpos en distintas partes de la molécula de hCG. Cada test comercial usa una combinación diferente de anticuerpos de captura y revelado que reconocen cualesquiera dos de los ocho sitios de unión diferentes. Uno de los problemas con los ensayos de hCG es la heterogeneidad de la molécula, sus diferentes formas de síntesis y productos de degradación, aumentado por la gran variación de concentración observada en muestras de suero y orina a lo largo del embarazo. Las distintas formas de hCG en suero o plasma pueden ser componentes minoritarios de la inmunoreactividad total en embarazos normales, pero sin embargo pueden ser mayoritarios o inclusive únicos moléculas hCG relacionadas en diferentes estadios del embarazo, o en enfermedad trofoblástica o cáncer. De tal manera, dos ensayos comerciales pueden dar en ciertas circunstancias resultados muy distintos, o un ensayo podría fallar en detectar un nivel bajo de hCG presente en plasma, suero u orina.

La variedad de moléculas involucradas en los inmunoensayos (haptenos, antígenos, anticuerpos), condiciones del ensayo, método competitivo o sandwich, amplia escala de concentración a medir, detección de la señal, etc, hacen necesario un sistema que asegure la calidad de los resultados. El mismo debe ser capaz de reconocer y minimizar errores y abarcar las fases pre analítica, analítica y post analítica. El Control de Calidad es parte del Sistema de Aseguramiento. El control interno detecta anomalías las mediciones, y debe poder detectar errores que superen el máximo tolerable. El control externo evalúa la calidad de los resultados obtenidos por muchos laboratorios, con intervención de una organización externa, y ayuda a controlar metodologías además de evaluar el desempeño de un laboratorio a lo largo del tiempo.

Los resultados finales de la ronda 2002-2003 del Programa Buenos Aires para hCG muestran la variabilidad de resultados obtenidos por laboratorio y por método, lo que demuestra la necesidad de monitorear la calidad de los resultados para esta determinación.

Perfil lipídico y lipoproteico en la postmenopausia.

Dra. Gabriela Berg

Como consecuencia de la disminución estrogénica en la postmenopausia (PM), ya sea natural o quirúrgica, se produce un aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular. El mayor riesgo aterogénico comienza desde la transición a la menopausia, con el inicio de las primeras alteraciones hormonales. El descenso estrogénico se asocia con un deterioro del perfil lipídico-lipoproteico, aumento en la obesidad abdominal y mayor incidencia de síndrome metabólico (SM), aumento del estrés oxidativo y un estado proinflamatorio que incrementa el riesgo aterogénico. Muchas de estas alteraciones son independientes de la edad y solo consecuencia del estatus menopáusico. Hasta el momento es difícil establecer cual es el factor inicial de estas alteraciones que en muchos casos se encadenan entre si.

Los estrógenos actúan sobre el perfil lipídico-lipoproteico fundamentalmente estimulando la síntesis de receptores a LDL. Cuando disminuyen los estrógenos, disminuye el número de receptores-LDL, determinando que las lipoproteínas estén más tiempo en la circulación plasmática y sufran mayores alteraciones. Estas modificaciones, inducen un menor reconocimiento de estas lipoproteínas por los receptores-LDL y por lo tanto mayor porcentaje de captación por los macrófagos de la pared arterial. El pasaje y retención de las lipoproteínas a la pared arterial depende del tamaño de las lipoproteínas, de su concentración plasmática y del estado del endotelio. La LDL, por su tamaño, penetra en la pared arterial y allí es susceptible a oxidarse por acción de los radicales libres generados en las células endoteliales.

Las modificaciones lipoproteicas más frecuentes que puede presentar una paciente como consecuencia de la deficiencia estrogénica son:

LDL oxidadas: los estrógenos han demostrado in vitro acción antioxidante sobre las lipoproteínas. La LDL oxidada tiene acciones sobre la pared arterial como su papel quimiotáctico para los monocitos circulantes, impidiendo que estos monocitos retornen a la circulación, a la vez los monocitos se convierten en macrófagos, promoviendo rápidamente su captación generando células espumosas y favoreciendo el desarrollo de la placa aterosclerótica. El aumento de PCR, que correlaciona con la obesidad abdominal, también promueve el aumento del estrés oxidativo.

Lipoproteínas enriquecidas en TG: el enriquecimiento de LDL en TG sería consecuencia de mayores intercambios entre estas lipoproteínas con las VLDL y como consecuencia la LDL aumenta su capacidad aterogénica.

LDL pequeña y densa: En la postmenopausia, como consecuencia de la disminución estrogénica y del aumento de la insulino-resistencia aumenta la actividad de la enzima lipasa hepática que actúa sobre las partículas de LDL ricas en TG, esto favorece la formación de partículas de LDL pequeñas y densas. La LDL pequeña y densa es más aterogénica principalmente porque:

1. presenta menor tamaño y por lo tanto atraviesa más fácilmente la pared arterial
2. presenta mayor afinidad por los proteoglicanos de la pared arterial
3. tiene mayor susceptibilidad a la oxidación por su menor contenido de antioxidantes

Lp (a): Otra lipoproteína que aumenta en la menopausia es la Lp(a). Esta es una LDL modificada y su efecto aterogénico se atribuye a que es captada por el macrófago. La concentración plasmática de Lp(a) está determinada genéticamente, y se sabe que es un fuerte predictor de riesgo cardiovascular en la mujer. Su concentración plasmática prácticamente no se modifica con la dieta, con la edad, peso y sexo, salvo en la menopausia, donde se observa que aumenta.

HDL menos eficiente en su rol antiaterogénico: los primeros estudios observaron disminución de HDL en la postmenopausia, sin embargo, hasta hace pocos años los resultados eran controvertidos. En la actualidad, a partir de numerosos estudios se tiende a observar que la concentración de HDL no varía sustancialmente luego de la menopausia. Sin embargo, recientemente hemos observado en mujeres postmenopáusicas, que estas partículas son menos eficientes en algunas de sus funciones, como la de proteger a la LDL de la oxidación.

Se podría destacar por lo tanto que el riesgo lipídico en la mujer postmenopáusica es por aumento de LDL y otras lipoproteínas con apoB modificadas y no por disminución de HDL. Quedaría por verificar, si las HDL en las mujeres postmenopáusicas son igualmente funcionales que en las mujeres jóvenes.

HCG: HETEROGENEIDAD MOLECULAR. COMPORTAMIENTO DE LAS DISTINTAS FORMAS MOLECULARES FRENTE A DIFERENTES SISTEMAS DE MEDICION

Dra. Ana María Donato

La hormona Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG) es una glicoproteína heterodimérica constituida por dos subunidades α y β . La subunidad α es común a las trofinas hipofisarias LH, FSH y TSH, la subunidad β es diferente y en ella reside la especificidad estructural y hormonal.

Es sintetizada por el sincitiotrofoblasto del embarazo normal, la enfermedad trofoblástica gestacional (mola, coriocarcinoma) y por algunos tumores no gestacionales poco diferenciados.

Además de la molécula regular, hCG presenta variantes moleculares que circulan en el suero y se eliminan por la orina durante el embarazo normal. Estas formas moleculares se encuentran en diferentes proporciones que pueden modificarse en ciertos cuadros patológicos. La denominada hCG *nicked* es una molécula con una unión peptídica perdida en la cadena β , la hCG hiperglicosilada (H-hCG) contiene una mayor proporción de oligosacáridos complejos que la forma regular, el péptido β *core fragment* es un producto final del metabolismo de hCG *nicked* que se elimina casi totalmente por orina. También se secretan las subunidades α , β y β *nicked* libres y otras formas moleculares en cantidades menores. Los tumores productores de hCG pueden secretar preferentemente alguna de estas variantes conjuntamente con la molécula intacta o excepcionalmente en forma única.

Durante las etapas tempranas del embarazo la medida de hCG en suero es un útil indicador de viabilidad trofoblástica y por su condición de marcador oncológico de alta sensibilidad y exactitud constituye el parámetro imprescindible para el diagnóstico y seguimiento de los tumores trofoblásticos. Debido a la heterogeneidad molecular de hCG, los resultados obtenidos con inmunoensayos que contienen anticuerpos de distinta especificidad hacia sus formas moleculares, no necesariamente serán interconvertibles. La comparación de resultados obtenidos con sistemas que tienen diferente capacidad de reconocimiento de estas variantes, puede mostrar discordancias que podrían llevar a conclusiones erróneas acerca del estado clínico del paciente. En consecuencia, es necesario seleccionar adecuadamente el inmunoensayo para la determinación de esta hormona de acuerdo a las características clínicas del paciente, como así también utilizar el mismo sistema para su eventual seguimiento. Es recomendable, además, informar por escrito cuáles son las variantes moleculares que el ensayo utilizado reconoce.

Cuando la producción de estrógenos disminuye en la menopausia, el metabolismo fosfocálcico cambia significativamente, acelerando la pérdida ósea. La falta de estrógenos disminuiría la respuesta adaptativa del hueso al stress mecánico sentido por los osteocitos y en este proceso el receptor de estrógenos alfa tendría un rol muy importante. La falta de estrógenos también libera al micro-entorno óseo Interleuquina 1, Interleuquina 6, TNF alfa, disminuye la producción de osteoprotegerina y TGF-beta, aumentando la población osteoclástica y disminuyendo su apoptosis.

Una de las principales características es el aumento del remodelado óseo, el cual se mantendrá elevado a lo largo de los años subsiguientes. La pérdida ósea es mayor en los primeros años de la menopausia ya que hay un desbalance entre la reabsorción y la formación ósea (los marcadores de reabsorción aumentan en mayor porcentaje que los de formación). El resultado es el aumento de la

fragilidad del hueso, como resultado de la disminución de la densidad mineral y cambios en la estructura del mismo.

Los cambios del metabolismo óseo en edades más avanzadas están asociados, entre otras causas, a aumentos progresivos de parathormona (PTH).

METABOLISMO FOSFOCALCICO DR. ERICH FRADINGER

En la evaluación de la menopausia se debe tener en cuenta tanto los indicadores (calcio, fósforo, PTH y vitamina D) como los marcadores del metabolismo fosfocálcico (formación y reabsorción).

El calcio, fósforo y PTH pueden ser útiles en la detección de patologías primarias o secundarias.

Los marcadores óseos no diagnostican enfermedad alguna. Se ha demostrado en estudios poblacionales que las mujeres postmenopausicas con marcadores de reabsorción y formación en los cuartiles superiores tienen el doble de riesgo de sufrir una fractura comparadas con las mujeres postmenopausicas con marcadores en cuartiles inferiores. Sin embargo, probablemente la mayor utilidad de los marcadores óseos sea la de monitorear el tratamiento antireabsortivo (terapia de reemplazo hormonal, bifosfonatos, etc). Los marcadores descienden rápidamente una vez instaurado el tratamiento y la interrupción del mismo resulta en el aumento de los marcadores a niveles basales.

Además de las variables analíticas es importante evaluar las variables pre-analíticas de los marcadores. La variabilidad biológica incluye a la variación circadiana, la variación día a día, y la variación poblacional. La variación día a día intra-individual es muy importante ya que ésta nos permitirá evaluar (por medio del mínimo cambio significativo de cada marcador) si la respuesta al tratamiento es independiente de la variabilidad intrínseca del mismo. Los marcadores séricos tienen menor variabilidad por lo que se espera que con el tiempo reemplacen a los marcadores urinarios.

Según nuestra experiencia, no todos los marcadores son de utilidad ya que algunos poseen una alta variabilidad intra-individual y no todos los marcadores responden igual ante un mismo tratamiento.

Otro parámetro importante en la homeostasis cálcica es el estado nutricional de vitamina D. La medición de la 25 hidroxivitamina D (25D) nos permitirá evaluar si hay deficiencia o insuficiencia de vitamina D, las cuales pueden generar hiperparatiroidismo secundario, aumentando el remodelado, acelerando la pérdida ósea e incrementar el riesgo de fractura. Niveles adecuados de 25D evitan aumentos de PTH, disminuyen el remodelado óseo, disminuyen la incidencia de caídas, e incrementan la función muscular. Si bien la incidencia de déficit de vitamina D es baja, nuestra experiencia en mujeres post-menopáusicas de Buenos Aires nos muestra que hay un porcentaje importante de mujeres que tiene insuficiencia de vitamina D con el consiguiente aumento de PTH.

No existen patrones de referencia internacionales de 25D y PTH, lo que dificulta la comparación entre distintos estudios. Algunos ensayos de 25D presentan problemas de especificidad (reconocimiento de 25 hidroxicoalciferol y 25 hidroxiergocalciferol) que podrían resultar en la interpretación errónea de un resultado y sabemos actualmente que los kits comerciales de PTH "intacta" reconocen fragmentos circulantes además de la molécula intacta.

,WORKSHOP BIOLOGOS

MUJERES, RITMOS y ROCK AND ROLL: RELOJES BIOLÓGICOS EN UN MUNDO CAMBIANTE

Diego A. Golombek, Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes. E-mail: dgolombek@unq.edu.ar

Los ritmos biológicos son fluctuaciones periódicas en las variables fisiológicas, bioquímicas y comportamentales de los organismos. Los más estudiados son los ritmos diarios, con un período de 24 horas, que responden al ciclo de luz y oscuridad del ambiente. En ausencia de este sincronizador ambiental, muchos de estos ritmos se mantienen (o sea, son endógenos) con un período cercano a las 24 horas, y reciben el nombre de *circadianos*.

Los ritmos circadianos se originan en un reloj biológico situado en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo. La lesión de los NSQ elimina estos ritmos, y su trasplante los restablece. Este reloj se comunica con el ambiente a través de una vía nerviosa directa desde la retina, la vía retinohipotalámica. El origen molecular de los ritmos es un ciclo de retroalimentación de la producción y regulación de genes relojeros (como *per*, o *clock*); la mutación de estos genes produce notables cambios en los ritmos.

En humanos, los ritmos se pueden alterar por problemas exógenos (falta de sincronización entre el ambiente y el reloj, como en los casos del *jet-lag* o de los turnos de trabajo rotativos) o endógenos (mal funcionamiento del reloj o de las vías de sincronización, como en el envejecimiento, la ceguera o algunos trastornos psiquiátricos). El agente más poderoso para "poner en hora" al reloj biológico es la luz.

En la actualidad, las aplicaciones principales de la cronobiología se centran en el tratamiento de los trastornos del sueño asociados al ciclo circadiano o la optimización de tratamientos farmacológicos en función de la hora de administración de los medicamentos (cronofarmacología). Es interesante señalar que la base molecular de la cronobiología humana parece ser la misma que en otras especies animales: mutaciones en genes relojeros tales como *per* o *clock* se traducen en alteraciones circadianas como ciertos tipos de insomnio familiar. Asimismo, las variaciones cronobiológicas de diversos parámetros de interés clínico, incluyendo los ciclos hormonales, son actualmente analizados con fines diagnósticos y terapéuticos.

Desde esta perspectiva, el estudio de ritmos y relojes biológicos ofrece una nueva visión de la práctica médica y de la investigación en general, en un mundo que no se detiene. El tiempo no espera a nadie; los ritmos biológicos tampoco.

ANÁLISIS GLOBAL DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DURANTE LA DIFERENCIACIÓN CELULAR. DRA PATRICIA SARAGÜETA, INSTITUTO DE BIOLOGÍA Y MEDICINA EXPERIMENTAL IBYME- CONICET, DTO QUÍMICA BIOLÓGICA FCEYN-UBA.

Las células madre y las células germinales embrionarias pueden derivar en los diferentes tipos celulares de un organismo adulto. La esperanza de reemplazar aquellos tipos celulares u órganos enfermos en el humano ha dirigido la investigación hacia el conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en estas transformaciones. Muy poco es lo que se conoce acerca de los

eventos críticos que permitan manipular exitosamente el potencial de las células progenitoras. El trasplante nuclear de células diferenciadas en oocitos enucleados es la única manera, conocida hasta el momento, de revertir la diferenciación que ocurre naturalmente durante el desarrollo. El éxito para obtener un nuevo organismo, a partir de este experimento, disminuye con el estadio de diferenciación de la célula donante. Este hecho provee un parámetro operacional para definir el estado de potencialidad de desarrollo de un tipo celular dado. ¿Cuáles son los determinantes moleculares asociados a esta potencialidad? La expresión o represión selectiva de genes, es lo que determina las propiedades específicas de una célula individual. Por lo tanto, es crítico el conocimiento del repertorio transcripcional resultante. Las metodologías de análisis globales de expresión génica pretenden ser una herramienta para la caracterización de los patrones de expresión, asociada a la potencialidad celular.

EVALUACIÓN ULTRAESTRUCTURAL DEL OVOCITO HUMANO POR MICROSCOPIA DE LUZ POLARIZADA.

DR. ARIEL AHUMADA, PH.D. PROCREARTE

La morfología del ovocito humano constituye una forma habitual pero subjetiva de evaluar su potencial calidad. La microscopía de luz polarizada permite estudiar la organización ultraestructural del ovocito sin necesidad de fijar y/o teñir la célula. Con esta nueva técnica es posible observar en la célula viva la arquitectura del huso meiótico. En este trabajo hemos evaluado distintos parámetros de normalidad de la estructura del huso meiótico, como presencia, forma, ubicación con respecto al corpúsculo polar, orientación, dimensiones y birrefringencia. Se estudio un grupo variado de pacientes todas sometidas a tratamientos de alta complejidad para resolver problemas de infertilidad. Los resultados muestran que los defectos ultraestructurales del huso meiótico están aumentados en pacientes añosas, con factor idiopático y con mal pronóstico reproductivo. En estos grupos la tasa de fecundación y calidad embrionaria se encuentran disminuidas. Por otro lado, ovocitos con constitución normal del huso meiótico desarrollan cigotos con configuraciones pronucleares asociadas a embriones de máxima calidad. En conclusión, la microscopía de luz polarizada representa una forma objetiva de evaluar la calidad del ovocito y puede ser usada como una herramienta de valor pronóstico de la calidad embrionaria.

TERAPIA GÉNICA EN REPRODUCCIÓN MARIANO J. ALVAREZ. GENTRON INC.

El término terapia génica se refiere la transferencia de material genético a células blanco para obtener un beneficio clínico. Mediante la introducción de ADN es posible interferir la función de un gen, restaurar una función perdida, o introducir una nueva función. Mediante la transferencia de genes a células somáticas se pueden tratar enfermedades heredadas o adquiridas por un individuo, mientras que transfiriendo genes a células germinales se podrían eliminar enfermedades hereditarias del individuo y de las generaciones subsiguientes. A pesar de que la terapia génica germinal se ha aplicado con éxito en plantas y animales, cuestiones éticas aún no resueltas sobre la seguridad de modificar el genoma de futuras generaciones han frenado su uso en humanos. Para transferir el gen de interés puede utilizarse ADN desnudo en forma de plásmido, pero debido a la baja eficiencia de tal proceso, generalmente se utilizan vectores. Existen tanto vectores virales como no virales. Los vectores no virales son mas seguros que los virales, pero generalmente presentan una menor eficiencia de "transfección". El uso de virus recombinantes deficientes en la replicación, capaces de infectar células blanco pero no de replicarse en ellas, se ha extendido rápidamente debido a su mayor eficiencia de "transducción" y a la posibilidad de dirigir el vector hacia determinadas células blanco. Respecto al ámbito de la reproducción, resulta tentadora la posibilidad de tratar enfermedades

hereditarias monogenéticas durante el desarrollo fetal. Dentro de las ventajas de la terapia *in-útero* se destacan la posibilidad del tratamiento antes de que aparezcan síntomas clínicos de la enfermedad, la mayor eficiencia del proceso de transferencia de genes en el feto respecto al organismo adulto, y la ausencia de respuesta inmune hacia el vector o hacia el producto del gen introducido. Además, podrían tratarse enfermedades genéticas neurológicas que producen daños irreversibles durante la gestación. Para el tratamiento de enfermedades de origen hematológico, como la inmunodeficiencia combinada severa y talasemias, podría llevarse a cabo una estrategia *ex-vivo*, en la cual se obtendrían células progenitoras hematopoyéticas del feto, las cuales serían modificadas *in-vitro* y reinyectadas para que pueblen la médula ósea en desarrollo. La capacidad de división de dichas células posibilitaría el uso de vectores retrovirales, capaces de transferir en forma estable el gen de interés. Sin embargo, para etapas muy tempranas de la gestación, momento en el cual es imposible obtener suficiente cantidad de células progenitoras hematopoyéticas, debería utilizarse una estrategia *in-vivo*, inyectando el vector en forma directa. Estudios de terapia génica *in-útero* se han llevado a cabo con éxito en animales, sin embargo, se necesitan resolver algunas cuestiones de seguridad antes de poder utilizar estos procedimientos en humanos: (1) posible transferencia del vector a la madre; (2) interferencia en el desarrollo fetal por posible mutagénesis insercional del vector; (3) transferencia del gen terapéutico a células germinales. Todavía es necesaria una mayor cantidad de investigación en modelos animales para poder resolver estos puntos, y de esta manera poder llevar a la terapia génica *in-útero* a protocolos clínicos en humanos.

MICROSCOPIA CONFOCAL

PABLO DO CAMPO Y CLAUDIA LANARI

LABORATORIO DE CARCINOGENESIS HORMONAL, INSTITUTO DE BIOLOGIA Y MEDICINA EXPERIMENTAL, BUENOS AIRES, ARGENTINA.

En la primer parte realizaremos la presentación del equipo poniendo énfasis en la comparación con la microscopía convencional. Se darán los conceptos básicos para comprender el concepto de confocalidad, qué significa el aumento en imágenes digitales, resolución en profundidad y reconstrucción en 3 dimensiones. En cuanto a las aplicaciones en el área de la biología celular la microscopía confocal se ha usado como herramienta indispensable para localizar proteínas dentro de organelas y para co-localizar 2 proteínas que puedan interactuar entre sí. En este último caso es necesario tener en cuenta que con esta técnica se confirman datos obtenidos por otras técnicas. En el campo de los receptores hormonales, por microscopía confocal se han detectado receptores estrogénicos de membrana por colocalización con proteínas de membrana. Este tipo de hallazgo no puede ser discernido por técnicas de fluorescencia convencional. En esta exposición mostraremos imágenes obtenidas por otros autores sobre localización subcelular de receptores de estrógenos y progesterona e incluiremos algunas imágenes obtenidas en nuestro laboratorio.

WORKSHOP INTERACTIVO: ENDOMETRIOSIS

Resumen de la 1º Reunión Científica – Año 2003.

Consenso sobre Endometriosis e Infertilidad

Son muchos los estudios que demuestran que la endometriosis está asociada a la infertilidad, siendo significativamente más bajo el índice de fecundidad por ciclo de las pacientes que la padecen con respecto a la población en general.

Con la finalidad de sugerir en la forma más ordenadamente posible, los tratamientos que deben realizarse en la paciente que consulta por infertilidad, hemos dividido en varios los items a discutir.

En cuanto al diagnóstico deben realizarse la totalidad de los estudios que nos permitan descartar las diferentes causas responsables de la infertilidad, entre ellos la laparoscopia diagnóstica, que es el único método que nos permite confirmar la presencia de la endometriosis. En la misma debemos realizar la visualización completa de la pelvis, el tipo de lesión a tratar, su clasificación por estadíos según la A.S.R.M. (1985) el porcentaje del peritoneo ocupado por la lesión predominante, así como la confirmación anátomo patológica a través de la presencia de glándulas y estroma, de los depósitos de hemosiderina, de la vascularización estromal y de la actividad proliferativa de glándulas y estroma.

a) Estadíos I-II

En los estadíos I-II de la enfermedad, una vez diagnosticada se debe realizar en todos los casos el tratamiento quirúrgico según corresponda por las lesiones halladas. No existe evidencia bibliográfica en la actualidad que avale la utilidad del tratamiento médico de supresión ovárica en estos estadíos de la enfermedad. Si bien no tenemos evidencia bibliográfica que justifique la realización del tratamiento médico en las lesiones morfológica y biológicamente activas, creemos que podría ser ésta la única alternativa válida, por lo que invitamos a quienes trabajan en el tema a profundizar en este punto.

b) Estadíos III-IV

En los estadíos III-IV la cirugía debe ser realizada en todos los casos con la finalidad de tratar las lesiones existentes y restaurar la anatomía alterada en los mismos. El tratamiento médico de supresión ovárica posterior tampoco está avalado por la evidencia bibliográfica actual. Creemos que este tratamiento podría ser necesario en las lesiones descritas en los estadíos I-II en la resección incompleta por deficiencias técnicas durante la cirugía o en aquellos pacientes con dolor asociado a la infertilidad, sin deseo inmediato de búsqueda de embarazo.

c) Endometrioma

En el endometrioma el tratamiento quirúrgico es de elección en todos ellos cuando son mayores de 2 cm., sugiriendo realizar la extirpación de la cápsula con extremo cuidado en la coagulación posterior a la misma. Con respecto al tratamiento médico de supresión ovárica no existe bibliografía que avale la utilización de la misma ni en el pre ni post- operatorio. Esta podría ser necesaria, como lo muestra alguna bibliografía cuando la resección de la cápsula por diferentes técnicas es incompleta. Cuando el endometrioma se encuentra asociado a lesiones peritoneales, biológicamente activas, caben las mismas consideraciones con respecto a su utilización que lo visto anteriormente en las lesiones de los estadíos I-II o III-IV

d) Inducción ovulatoria

En los estadíos I-II se podría realizar la inducción ovulatoria, con clomifeno o gonadotrofinas, con o sin inseminación intrauterina, por no más de 6 ciclos, luego de 3 a 6 meses de esperar la obtención espontánea de embarazo, según la edad de la paciente, factores asociados etc.

En los estadíos III y IV en pacientes jóvenes (< de 35 años) se podrían considerar tres meses de espera antes de la realización del tratamiento visto y luego de 3 a 6 meses de tratamiento, pasar a fertilización asistida de alta complejidad (GIFT o FIV)

e) Fertilización asistida de alta complejidad

Pueden ser consideradas de acuerdo a los resultados obtenidos el GIFT o FIV de acuerdo al estado de las trompas al momento de tomar la decisión, luego del fracaso de la inducción de ovulación en cualquiera de los 4 estadios de acuerdo al punto anterior. Debe ser considerado de acuerdo a la bibliografía reciente la utilización de los análogos de Gn Rh por un periodo previo a la utilización de los procedimientos vistos.

d) Second look

Éste puede ser considerado en aquellos casos de estadios avanzados ante la imposibilidad o negativa de la paciente de realizar ciclos de alta complejidad. También frente a la primera cirugía insuficiente por dificultades técnicas, posterior a la utilización de supresión ovárica por 3 meses, o bien, para la liberación de un intenso proceso adherencial presente en la primera cirugía, luego de no haber obtenido embarazo en un periodo considerable de tiempo. En el second look laparoscópico se sugiere realizar simultáneamente según los resultados bibliográficos actuales la transferencia intratubérea de gametos.

Sociedad Argentina de Endometriosis

Consensos 2003

Tratamiento Quirúrgico de la Endometriosis

El tratamiento quirúrgico de la endometriosis es el tratamiento de elección en todos los estadios de la enfermedad y en todas sus variantes (peritoneal, ovárica y rectovaginal).

La extensa bibliografía y la experiencia de los miembros de esta Sociedad avalan el criterio de indicar el tratamiento quirúrgico como primera opción de tratamiento de la enfermedad.

Este puede ser Conservador, en la mayoría de los casos; o Radical en algunas circunstancias.

Tratamiento Quirúrgico Conservador

El tratamiento quirúrgico conservador se realiza con criterio de disminución de la cantidad de enfermedad presente en cada uno de los estadios (símil citorreducción).

Los Objetivos del tratamiento son: Restaurar Anatomía Pelviana, Remover o destruir las lesiones visibles, Eliminar adherencias y Distorsiones de Organos Pelvianos y Disminuir la posibilidad de recidivas de la enfermedad

La Laparoscopia es el método de abordaje de elección de la enfermedad ya que permite:

- Realizar diagnóstico de la enfermedad
- Valorar extensión y gravedad de la lesión (estadificar)
- Individualizar localizaciones extragenitales abdominales
- Realizar la adecuada citorreducción
- Realizar la adhesiolisis
- Disminuir formación de adherencias “de novo”

Debe considerarse que este abordaje laparoscópico depende de la capacidad del cirujano para lograr identificar las lesiones; del equipamiento disponible y de las características de la enfermedad en su extensión y compromiso de órganos pélvicos.

Tratamiento quirúrgico en las distintas situaciones

- Endometriosis mínima y leve (Estadios I y II)
- Endometriosis severa y grave (Estadio III y IV)
- Endometrioma
- Endometriosis del tabique recto-vaginal
- Endometriosis extragenital pelviana y abdominal

Endometriosis mínima y leve

El tratamiento laparoscópico recomendado en este estadio de la enfermedad consiste en :

- Biopsia y ablación de lesiones endometriósicas ectópicas
- Electrocoagulación de focos ectópicos con bipolar o Láser; se recomienda no utilizar energía monopolar dada la profundidad de la necrosis derivada de la aplicación de esta forma de energía, lo que provoca la formación de una escara.
- Adhesiolisis

Endometriosis severa y grave

- Se recomienda la realización de procedimientos similares a los del estadio I y II.
- Dado la gravedad y extensiones de las lesiones es factible diferir el tratamiento a un segundo paso quirúrgico posttratamiento médico con análogos de Gn Rh o similares.

Endometrioma

- Intentar siempre tratamiento conservador del ovario
- Se recomienda la quistectomía con resección de la cápsula
- Si se realiza resección incompleta, realizar coagulación bipolar de la cara interna de la cápsula
- Cuidados hemostasia del lecho con bipolar
- Puede realizarse cierre del ovario cuando éste pierde su estructura por la cirugía
- En endometriomas mayores de 6 cm, J. Donnez recomienda la exéresis de la mayor parte de la cápsula, coagulación y tratamiento médico posterior
- En endometriomas menores de 2 cm, puede intentarse sólo la punción ecoguiada en situaciones especiales: riesgo quirúrgico aumentado, severo bloqueo pelviano, si la paciente no desea cirugía o previo a la realización de fertilización asistida.

Endometriosis del tabique recto-vaginal

Extirpación de la mayor cantidad de tejido adenomiótico. Es discutible la extensión de la resección.

Endometriosis extragenital pelviana y abdominal

- Se deberá contar con el auxilio del especialista del o los órganos afectados (urólogo, cirujano torácico, coloproctólogo, etc.)
- Biopsias de las lesiones
- Tratamiento médico inicial
- Según compromiso sintomático
 - Vejiga
 - Cistectomía Parcial

- Ureter
 - Resección y anastomosis o reimplante
- Intestino Delgado
- Colon
 - Colectomía
- Apéndice
 - Apendicectomía
- Pulmón
 - Lobectomía
- Tabique Recto-Vaginal
 - Douglassectomía
 - ECG focos
 - Resección de Nódulos

Endometriosis intestinal

- Apendicectomía
- Si hay compromiso del tránsito intestinal, con tratamiento médico previo
 - Resecciones intestinales
 - Derivaciones intestinales

Second look

- Cirugía primaria insuficiente
- Control de tratamientos
- Adhesiolisis secundaria

Recidiva de la enfermedad y/o la sintomatología

A pesar de un adecuado tratamiento quirúrgico inicial se observa recidiva de la enfermedad en más del 30 % de los casos; y aumenta con el tiempo de seguimiento.

- Se debe intentar repetir tratamiento primario
 - Puede disminuirse el índice de recurrencias con tratamiento inicial adecuado
 - El tratamiento debe ser realizado por un cirujano endoscopista experto y familiarizado con la enfermedad.
 - Se recomienda utilización de gestágenos a largo plazo para disminuir recidivas
 - Después de tratamiento quirúrgico conservador recomendar embarazo o anticonceptivos orales o gestágenos

Tratamiento Quirúrgico Radical

Indicaciones

- Paridad cumplida
- Mayores de 40 años
- Sintomáticas sin respuesta al tratamiento médico
- Asociadas a otra patología
- Con complicaciones severas
- Adenomiosis

Tratamiento Quirúrgico Radical

- Histerectomía
 - Total
 - Subtotal (cuando condiciones clínicas lo hagan aconsejable)
- Anexohisterectomía

- Ooforectomía bilateral

WORKSHOP DE CIRUGÍA ENDOCRINOLOGICA

"Malformaciones del tercio inferior de la vagina, su corrección quirúrgica".

Embriología: La vagina se origina en la porción pélvica del seno urogenital (endodermo) y crece hacia el esbozo del útero (mesodermo) constituyendo la placa vaginal (sólida). Posteriormente comienza a ahuecarse en su parte central pero por un tiempo dicha luz no se comunica ni con la cavidad uterina ni con el exterior. Finalmente, termina de abrirse uniéndose hacia arriba con el esbozo caudal (útero y tercio superior de vagina) y hacia abajo con el himen que se perfora antes del nacimiento. Alteraciones en este desarrollo dan origen a distintas malformaciones que podemos ver en la clínica. Las más comunes son:

- a. Malformación en el himen: puntiforme, cribiforme, anular, tabicado, imperforado. De acuerdo a la anomalía se manifestará como retraso de menarca (hematocolpos), algopareunia o imposibilidad en el uso e introducción del tampón vaginal.
- b. Persistencia del seno urogenital: la ambigüedad genital por HSC clásica se diagnostica en la recién nacida, pero por un defecto congénito simple en la separación final de la cloaca puede manifestarse más adelante. En esta situación la uretra y la vagina confluyen en un conducto común. Se corrige abriendo el seno, previa vaginografía para determinar la altura de la unión.
- c. Tabiques vaginales transversos: defectos en la unión del esbozo embrionario vaginal superior con el inferior. Estos pueden ser altos, medianos o bajos y a su vez perforados o imperforados. De acuerdo al defecto anatómico la consecuencia será hematocolpos altos, hematometra, algopareunia. Los imperforados laxos pueden dilatarse (bujía Hegar), los gruesos imperforados deben resecarse (zetaplastia).

Agenesia tercio inferior de la vagina: originada por la no conformación del tercio distal de la placa vaginal. Diferenciarlo del himen imperforado, tabique transversal bajo, agenesia útero vaginal y síndrome por insensibilidad a los andrógenos. Hasta 6 cm de falta puede intentarse un descenso de la mucosa hasta el vestíbulo. Evaluar plástica con labio menor desdoblado o piel de labio mayor. Deben también mencionarse las distintas anomalías anatómicas rectovaginales que produce el ano imperforado que se manifiestan en la niñez y primera adolescencia (ano vaginal, fístulas, etc) que se corregirán en equipo con el cirujano pediatra.

Presentación:

Dr. José María Méndez Ribas

Prof. Asociado de Ginecología de la UBA

Director del Programa de Adolescencia del Hospital de Clínicas

Vicepresidente de la Federación Internacional de Ginecología Infantojuvenil

MANEJO HISTEROSCÓPICO DE LAS MALFORMACIONES UTERINAS

Dr. Guillermo Marconi

Las malformaciones del tracto genital femenino es una patología que se presenta entre menos del uno por ciento hasta el 4.3% en la población general, en un porcentaje semejante en las pacientes estériles y entre un 3 a un 13 % en las mujeres que padecen abortos recurrentes.

Si bien son múltiples los tipos de malformaciones que puede padecer la mujer las que pueden ser abordadas por vía histeroscópica son aquellas que de acuerdo a la Clasificación de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) se las ubica dentro de los trastornos de la fisión lateral de

los conductos de Müller, cuyos denominaciones mas corrientes son: el útero didelfo, el tabicado, el arcuato, el bicorne y el unicornio.

Estas alteraciones anatómicas del útero y/o útero y vagina acarrear a la paciente: abortos del primer y segundo trimestre (22.5%), parto prematuro (>45%), presentaciones fetales anómalas (~30%), retardo en el crecimiento fetal (~11%) e infertilidad.

La perdida del embarazo y el retardo del crecimiento se debería a una pobre decidulización y placentación, acompañado de contracciones miometriales descontroladas y e incoordinadas.

El diagnóstico clásico de esta patología es por casualidad ante una ecografía ginecológica de control o ante alguna intervención quirúrgica ginecológica o no que descubre la alteración anatómica o bien por los trastornos que provoca enumerados anteriormente.

Tanto la radiología con la histerosalpiungografía como la ecografía transvaginal siguen teniendo vigencia para su diagnóstico preciso, no necesitándose otros métodos mas caros y engorrosos.

El tratamiento es siempre quirúrgico. La vía abdominal con la clásica Metroplastia de Strassman modificado ha quedado reclusa solo para los uteros didelfos o bicornes no unidos, la cirugía por excelencia es la histeroscópica, que utilizando un anza de corte secciona el tabique uniendo ambas cavidades.

Esta cirugía es ambulatoria, el paciente a las pocas horas esta en su casa, reintegrándose a su actividad diaria al día siguiente de su intervención. Si bien esto es una gran ventaja de la cirugía histeroscópica la mayor de ellas es que el útero mantiene su integridad y de esta manera preserva su capacidad para albergar un embarazo sin riesgos prácticamente al mes siguiente de haber sido operado.

Es por eso que creemos que ante una intervención relativamente sencilla, sin mayores riesgos para la paciente, con mínimo impacto en el entorno de la mujer, debería en primer lugar implementarse de rutina y de ninguna manera hacer uso de otra técnica invasiva y segundo convendría que se implementara en forma profiláctica en aquellas mujeres jóvenes que se les diagnostica una malformación uterina por casualidad y que aun no están con deseo de embarazarse, de esta manera se le evitarían en un futuro arriesgar un embarazo en forma severa.

LUGAR ACTUAL DE LA CIRUGÍA EN LA POLIQUISTOSIS OVÁRICA

Dr. Wéllington Aguirre S.

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOPQ) se constituye actualmente en el trastorno más diagnosticado en el área de la Endocrinología Reproductiva, siendo la causa, en más del 90% de mujeres adultas con clínica de exceso androgénico.

Su tratamiento tiene la peculiaridad de ser esencialmente sintomático y con el imperativo de fijar con toda precisión el motivo de consulta por parte de la paciente. El objetivo es el tratamiento de: a) los trastornos menstruales, b) la esterilidad, c) el hiperandrogenismo, d) la obesidad y e) las alteraciones metabólicas.

Son excepcionales los casos de SOPQ que no responden a una ordenada terapia farmacológica, tanto para el control de las manifestaciones clínicas como para promover la ovulación y el embarazo, por lo que no obstante su significado histórico, solo de manera excepcional y como motivo de censura se realiza la resección cuneiforme de ovarios. Esta pese a su simpleza técnica y sus temporales buenos resultados, únicamente debe considerarse cuando todas las posibilidades farmacológicas han fracasado o cuando una particular situación de la afectada le impide cumplir adecuadamente con su terapia farmacológica, ya que la formación de adherencias tuboováricas y peritoneales en un elevado número de intervenidas (pese a la técnica y materiales de microcirugía actuales) puede agregar un nuevo factor de esterilidad, al actuar como una barrera para la captura

del óvulo por la fimbria, así como por disminuir la peristalsis de la salpinge. Adicionalmente la resección de una exagerada cantidad de parénquima ovárico, como se ha reportado, puede conducir a insuficiencia ovárica prematura.

El uso creciente de la cirugía mínimamente invasiva, por laparoscopia, ha intentado reintroducir el tratamiento quirúrgico del SOPQ. Para este propósito la coagulación con electrodo o la fotocoagulación con láser causan aparentemente menor daño tisular. Con electrodo unipolar suelen realizarse entre 10 a 14 aplicaciones sobre la superficie ovárica, intentando no superar los 4 mm de profundidad, procedimiento al que se ha denominado "drilling ovárico". Los resultados obtenidos con esta técnica alcanzan el 92% de reinicio de la ovulación y más del 70% de consecución del embarazo; sin embargo la presencia de adherencias peri ováricas, con sus efectos negativos, también es factible. Los cambios endocrinos que siguen al drilling ovárico son similares a los observados con la resección cuneiforme de ovarios y se caracterizan por la disminución en los niveles de testosterona, especialmente su fracción libre que disminuye en un 40% respecto a los niveles pre operatorios. Respecto a las gonadotropinas hipofisarias los niveles circulantes de LH disminuyen, mientras la FSH generalmente se incrementa, recupera su patrón secretorio de tipo pulsátil y su ciclicidad. La inhibina reinicia su patrón secretorio de tipo pulsátil lo que traduce una mejoría funcional del aparato folicular del ovario, reinstalándose muy probablemente los mecanismo autocrinos y paracrinos propios de esta glándula. Todos estos cambios conducen al restablecimiento de los mecanismo de retrocontrol hipotálamo-hipófisis- ovario. Como consecuencia se produce el reclutamiento de una nueva cohorte de folículos y se reinicia la ovulación.

Algunos investigadores han comunicado como, luego de este procedimiento, si no se reinicia espontáneamente la ovulación, la administración de inductores como CC, HMG ofrece buenos resultados, al sensibilizarse el ovario al estímulo de estos agentes; posiblemente por la disminución en las concentraciones intra ováricas de andrógenos posterior al procedimiento endoscópico.

Con este procedimiento, lamentablemente no se incide positivamente en las alteraciones metabólicas como la resistencia periférica a la insulina demostrada en un importante número de mujeres con SOPQ, lo que es una falencia de esta modalidad terapéutica, considerando el demostrado incremento en el riesgo de las mujeres con esta patología para desarrollar alteraciones en la tolerancia a los hidratos de carbono y metabolismo lipídico, las que conducen fundamentalmente a un incremento en el riesgo de afecciones cardiovasculares.