

Simposio Reproducción

I. Cómo podemos demostrar que un Embrión es Normal

11 NEW METHODS TO SELECT THE IDEAL OOCYTE

P. PATRIZIO, M.D. AND D. WELLS, PH.D.

Yale University Fertility Center, New Haven, CT-USA

Microarray technology has revolutionized the analysis of gene expression, permitting the expression of virtually every gene in the genome to be evaluated in a single experiment. As almost all cellular processes display some degree of regulation at the transcriptional level, fluctuations in gene activity are usually indicative of an alteration in the utilization of a particular cellular pathway. To gain insights into pathways active in human oocytes, we catalogued genes expressed at germinal vesicle (GV) or metaphase II (MII) stage and compared gene profiles between oocytes matured *in vivo* (*in vivo*-MII) and *in vitro* (IVM-MII). Additionally, we compared gene expression in oocytes aneuploid as revealed by polar body analysis. This approach has provided a detailed picture of the pattern of gene expression in single oocytes and even in cumulus cells (~30,000 distinct transcripts assessed per sample).

Thus far, these analyses have revealed over 6,000 genes that are consistently expressed in human oocytes. Importantly, differences in gene expression have been noted that distinguish the various classes of oocyte, immature versus mature, matured *in vivo* or *in vitro* and aneuploid versus normal. In particular, IVM-MII compared to *in vivo*-MII oocytes, have significant differences in the expression of genes related to cellular storage and homeostasis. Aneuploid oocytes displayed altered activity of several genes involved in cell cycle checkpoints and microtubule dynamics that may be of relevance to chromosome malsegregation during meiosis. These new methods of analysis will be able to provide new targets for viability assessment and interventions (e.g. media supplementation) during infertility treatment.

DIAGNOSTICO GENETICO PREIMPLANTACION

CLAUDIO BISIOLI

Pregna Medicina Reproductiva - cbisioli@pregna.com.ar www.pregna.com.ar

La tecnología disponible para la evaluación de la calidad embrionaria y la selección de los mejores embriones para ser transferidos en los procedimientos de reproducción asistida humana ha evolucionado muy rápidamente en los últimos cinco años.

La calidad embrionaria puede ser una medida subjetiva que se correlaciona con el potencial implantatorio de los embriones si consiste en evaluar la velocidad de división celular, el aspecto de las blastómeras, la fragmentación, la presencia de uno o más núcleos, la apariencia de la zona pelúcida y la morfología de pronúcleos y cuerpos polares. Esta forma de evaluación es no invasiva y fácil de llevar a cabo.

Pero la calidad embrionaria puede ser evaluada también en forma objetiva a través de videocinematografía de alta resolución o el cultivo de las células del cumulus, o estudiando la bioquímica del embrión,

la vascularización perifolicular, la distribución de las mitocondrias, los niveles de ATP en las blastómeras, la expresión de ARNms o su genética.

La selección de embriones euploides mediante la investigación genética de las aneuploidías en el estadio preimplantatorio (*PGD* en su sigla en inglés) ha sido propuesta como una práctica objetiva para mejorar las tasas de implantación y embarazo y disminuir las tasas de aborto, ya que las aneuploidías cromosómicas son consideradas la causa principal de inviabilidad y pérdida embrionaria. Los pacientes que se beneficiarían con esta tecnología serían aquellos con riesgo aumentado de producir gametos aneuploides, a saber: los que tienen una historia de abortos recurrentes, los pacientes azoospermicos tratados con *TESE/ICSI*, los de edad reproductiva avanzada, mal pronóstico o fallas repetidas de FIV. En última instancia el *PGD* produciría un mejoramiento de los resultados de las técnicas de reproducción asistida.

La evaluación de los resultados obtenidos mediante *PGD* ha generado una encendida controversia representada por dos posturas diametralmente opuestas. Por un lado están aquellos investigadores que sostienen que el *PGD*, llevado a cabo adecuadamente, se está transformando en una opción clínica establecida porque ya ha demostrado tener un impacto numérico positivo en las tasas de implantación. Proponen que a muy corto plazo reemplace la práctica corriente de selección de embriones basada en parámetros morfológicos. En la vereda opuesta se dice que no hay ninguna evidencia de aumento de la tasa de embarazos por paciente tratado, que los resultados podrían ser ocasionales, que no se cuenta con trabajos bien controlados y que es una técnica muy compleja que debería ser disponible sólo en muy restringidas circunstancias.

Durante este simposio intentaremos discernir si el *PGD* puede ofrecerse como una alternativa válida en los casos de falla reiterada de FIV y aborto recurrente mediante el análisis objetivo de la evidencia internacional y de nuestros propios resultados.

VITRIFICACION EN CONGELAMIENTO DE EMBRIONES

DR. ALBERTO VALCARCEL

Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER), Buenos Aires, Argentina

La criopreservación es la capacidad de congelar y mantener células en un estado viable a temperaturas por debajo de cero grados centígrados. Este almacenamiento se produce en nitrógeno líquido.

Desde las primeras experiencias de congelamiento realizadas con gametas, han surgido dos metodologías: a) el congelamiento lento y b) el congelamiento ultrarápido o vitrificación. Ambas metodologías son aplicables al congelamiento de embriones humanos en sus distintos estadios de desarrollo (oocitos pronucleados, embriones clivados y blastocistos). El daño celular potencial que ocurre durante estos procesos ha sido el factor limitante para ambas metodologías.

Durante el procedimiento de congelamiento lento los embriones pueden ser dañados por seis causas distintas: a) formación de hielo intracelular, b) toxicidad química de los crioprotectores utilizados, c) aumento del volumen celular por efecto osmótico, d) disminución del volumen celular por efecto osmótico, e) fractura de estructuras celulares, y f) efecto del hielo extracelular

Mientras que el congelamiento lento utiliza concentraciones bajas de crioprotectores y tasas de enfriamiento bajas (0,1-0,3 °C/min) para deshidratar lentamente a la célula y prevenir la formación de hielo intracelular, la vitrificación utiliza concentraciones altas de crioprotectores que, al enfriarse muy rápidamente (tasas de miles de °C/min), solidifican sin la formación de hielo intracelular.

Así, la “ventaja” propuesta de la vitrificación radicaría en la eliminación completa de la formación de hielo, tanto intracelular como en la solución circundante (extracelular). Sin embargo, la vitrificación tiene como efecto nocivo las altas concentraciones de crioprotectores necesarias, que resultan tóxicas para las células criopreservadas si los crioprotectores no son eliminados en forma rápida y correcta durante el proceso de desvitrificación.

Así como la criopreservación por congelamiento lento de los diferentes estadios de embriones humanos es un componente integral de las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad y su utilización

mejora las tasas de embarazo acumulativo por captación oocitaria, la vitrificación debe aún demostrar su mejor eficiencia en la criopreservación de todos los estadios embrionarios humanos.

Este mejoramiento en la eficiencia incluye una serie de factores a controlar: a) el tipo y concentración de crioprotector a utilizar, b) el tipo de macromolécula a adicionar al crioprotector para mejorar el proceso de vitrificación, c) el tiempo de exposición a la solución de vitrificación antes de ser sumergido el material en nitrógeno líquido, d) el entrenamiento del personal técnico encargado de la vitrificación, e) el tipo de célula a vitrificar o el estadio de desarrollo del embrión a vitrificar, y f) el tipo de contenedor a utilizar. De estos, los tres más importantes son: 1) la concentración del crioprotector a utilizar (por la ya mencionada toxicidad sobre el material a vitrificar, 2) el tipo celular, ya que embriones de distintos estadios tienen comportamientos osmóticos diferentes y conductividades hidráulicas distintas, lo que influirá en el tipo de crioprotector requerido, y 3) el tipo de contenedor a seleccionar.

Respecto al tipo de contenedor a utilizar, existen en el mercado una serie de ellos, de los cuales los más difundidos son: a) la pajuela abierta (open-pulled straw), b) la pajuela cerrada (closed-pulled straw), c) el Cryotop, d) el Cryoloop y e) el Cryotip. Todos ellos han sido utilizados y los resultados parecerían ser dependientes del sistema elegido.

En el caso de vitrificación de oocitos pronucleados, si bien hay reportes de embarazos exitosos y nacimientos, se requieren a la fecha estudios comparativos que demuestren mejores tasas de embarazo que las producidas por el congelamiento lento. Como ejemplo, podemos decir que en el IFER, la tasa de embarazo por congelamiento lento de oocitos pronucleados es de 33,6 % (401/1192) para el período 2002-2006.

Existe una mayor experiencia a nivel internacional para la vitrificación de embriones clivados en día 3. A pesar de ello, los estudios comparativos son escasos. Sin embargo, los pocos que hay demostrarían mejores resultados para la vitrificación que para el congelamiento lento. De todos modos, la experiencia del IFER para esta categoría (embriones de día 3) criopreservados por congelamiento lento indica resultados aceptables con tasa de embarazo de 20.0 % (47/235) para el período 2002-2006.

Finalmente, la experiencia internacional reciente en vitrificación de embriones al estadio de blastocisto indica una mejor tasa de sobrevida, embarazo y nacimiento que la obtenida por congelamiento lento. Aquí se debe destacar que el blastocisto (con su blastocele) es particularmente sensible al daño producido por el congelamiento lento.

En síntesis, la vitrificación de blastocistos parecería ser el futuro de la criopreservación en este estadio, mientras que para estadios de oocitos pronucleados y embriones clivados se requiere de mayor número de estudios comparativos que así lo demuestren.

LUTEOLISIS FUNCIONAL Y ESTRUCTURAL. IMPORTANCIA EN EL PROCESO REPRODUCTIVO

CARLOS A. NAGLE

Centro de investigación en Reproducción Humana y Experimental
CIRHE. Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires

La descarga preovulatoria de LH reprograma a las células foliculares, activando una serie de genes entre los que se destacan aquellos que activan la síntesis del receptor de progesterona, COX-2 y C/EBP- β y, en pocas horas, en un proceso que incluye remodelación y neovascularización, se instala el cuerpo lúteo (CL) con una esteroidogénesis particular y una sobrevida limitada⁽¹⁾. La ausencia de estos genes o la falla en su activación genera falla ovulatoria, luteinización folicular con atrapamiento ovular⁽⁴⁾. La transitoriedad de esta glándula constituye el mayor determinante de la ciclicidad menstrual al posibilitar el reinicio de la foliculogénesis luego de su regresión⁽²⁻³⁾. Este hecho o luteólisis es consecuencia de un fenómeno neuroendocrino cíclico en el cual el actor principal es la prostaglandina F 2α (PF 2α), la luteolisina natural de los mamíferos⁽²⁾. La luteolisis se

inicia con una caída sostenida en la producción de progesterona y sin manifestación de deterioro de las células lúteas, por lo cual se la define como etapa funcional. En mamíferos, se adjudica un rol disparador al incremento de oxitocina hipofisiaria y ovárica, la cual llega directo al endometrio basal y aumenta la producción de PF2 α que alcanza el ovario por contracorriente, evitando así su degradación en la circulación general. El hecho que la histerectomía no prolongue la fase lútea en los humanos, relativizó el rol del útero en la luteólisis y se considera que la misma es consecuencia de un evento intraovárico diferente al de otros mamíferos ⁽⁵⁾. Sin embargo, el CL de los primates, incluido el ser humano, sintetiza oxitocina ⁽⁶⁾ lo cual plantea la posibilidad de un mecanismo luteolítico idéntico al de otros mamíferos. En los primates y el ser humano, útero y ovarios se encuentran interconectados por vasos y axones ⁽⁷⁻⁹⁾. Asimismo, las células lúteas producen oxitocina y el endometrio basal concentra a sus receptores ⁽¹⁰⁾. El endometrio incrementa la producción de PF2 α a medida que se aproxima la luteólisis ⁽¹¹⁾ y la PF2 α puede ser transportada directamente desde el útero al ovario ^(9,12). Esta estrecha relación paracrina entre útero y CL parece funcionar en el mecanismo luteolítico en presencia del útero, mientras que el sistema intraovárico puede operar ante la disfunción o ausencia de útero, aunque con irregularidades ⁽¹³⁾. Esta etapa luteolítica, caracterizada por una acción de bloqueo de la PF2 α sobre el clivaje de colesterol a nivel citocromo P450scc mitocondrial ⁽¹⁴⁾, es reversible ante la presencia de hCG embrionaria, la cual actuaría por vía directa, evitando la circulación general, desde antes de la implantación ^(5, 7, 15). De no existir la señal embrionaria sobreviene la luteólisis estructural, caracterizada por la involución del tejido lúteo, incluyendo su vascularización. El evento responsable es la muerte celular por apoptosis e involucra la activación del sistema caspasas inducida por la propia PF2 α , mediada por citokinas, y concurrencia del sistema inmune monocito/macrofágico ⁽⁴⁾. La administración de progesterona ejerce efectos antiapoptóticos protegiendo al DNA celular de la fragmentación y puede retardar la luteólisis estructural.

En resumen, la luteólisis es responsable de la ciclicidad menstrual al posibilitar el desarrollo folicular. Difícilmente sea causal primaria de un aborto en las primeras semanas de embarazo debido a que el principal agente antiluteolítico es la hCG producida por el embrión. Sin embargo una falla en la cascada de eventos que determina la luteólisis podría ser causal de quistes luteínicos persistentes y períodos de amenorrea prolongados.

Referencias

1. **Richards JS, Russell DL, Ochsner S, Espey LL.** Ovulation: new dimensions and new regulators of the inflammatory-like response. *Annu Rev Physiol* 64:69–92, 2002
2. **McCracken JA, Custer EE, Lamsa JC.** Luteolysis: A neuroendocrine-mediated event. *Physiological Reviews* 79:263-323, 1999
3. **Goodman AL, Hodgen GD.** Antifolliculogenic action of progesterone despite hypersecretion of FSH in monkeys. *Am J Physiol* 243: E387-E397, 1982.
4. **Stoco C, Tellería C, Gibori G.** The molecular control of corpus luteum formation, function and regresión. *Endocrine Reviews* 28:117-149, 2007
5. **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.
6. **Khan Dawood FS, Dawood MY.** Potential relevance of neurohypophysial hormones to ovarian physiology. *Semin Reprod Endocrinol* 7:61-68, 1989
7. **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.
8. **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.
9. **Nagle CA, Mendizabal AF, Lahoz MM, Porta MM, Torres MI.** Transfer pathways between the ovarios and the uterus in the cebus monkeys (*Cebus apella*). *Gen Comp Endocrinol* 144:248-256, 2005.
10. **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.

11. **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.
12. **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.
13. **Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA.:** Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 68:847- 849, 1986.
- 14.- **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.
- 15.- **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.

II. Esterilidad Endócrina. Enfoque Práctico

PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGIA (PNIE) Y FERTILIDAD

DRA ALEJANDRA BELARDO

La Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE) constituye una rama relativamente nueva de la Medicina que abarca el estudio de la interrelación de los siguientes sistemas de control del ser humano: el psicológico, el neurológico, el inmunológico y el endocrinológico. Los conocimientos actuales muestran la existencia de las conexiones estructurales y funcionales entre el sistema nervioso, endócrino, inmune y el psiquismo. Dos autores pioneros en el tema plantearon la conexión entre emociones, inmunidad y enfermedad: Salomón en 1964 y Ader y Cohen en 1975 demostrando el condicionamiento de la respuesta inmune. Estos nuevos hallazgos permitieron desarrollar el concepto integrado de red de trabajo como Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE). La PNIE deja en evidencia como los sistemas de comunicación entre las distintas partes del organismo requieren de un funcionamiento armónico como un todo y en permanente interrelación con el medio que los rodea. Este nuevo concepto podría permitir interpretar en forma mas integrada algunos hallazgos como por ejemplo la forma en que el estrés ya sea físico o psíquico afecta o influencia el grado de interacciones dentro de esta red de trabajo. Cuando abordamos PNIE debemos hacerlo no solamente en un sentido estrictamente biológico sino en un sentido mas amplio que involucra al cerebro en su totalidad incluyendo a la mente. El sistema nervioso central y el resto del cuerpo constituyen un organismo indisoluble e integrado por circuitos mutuamente interactivos y a su vez el ser humano en su conjunto interactúa con el medio ambiente que lo rodea.

Los neurotransmisores, las hormonas, los factores hipotalámicos, citoquinas, y otros son los mensajeros que mantienen y comunican a los distintos sistemas.

El abordaje PNIE plantea la necesidad de dejar de estudiar los sistemas por separado como si fuesen entidades autónomas sin relación entre si. Los ginecólogos, endocrinólogos y especialistas dedicados a estudiar, evaluar y tratar el eje reproductivo estamos acostumbrados a hablar de eje hipotálamo-hipofiso-gonadal. El mismo ha sido históricamente estudiado a lo referido a patologías que involucran la endocrinología de la reproducción. Aplicando los conocimientos PNIE hablaremos de eje cortico-límbico-hipotálamo-hipofiso-gonadal (CLHGG) por incluir la “psique” como un componente esencial que interrelaciona con el resto y que no puede excluirse en el análisis de la patología a estudiar.

Nadie niega el rol fundamental que los estrógenos y la progesterona ejercen sobre el SNC y las variaciones hormonales normales que ocurren en la vida de la mujer que las hacen más susceptibles a padecer enfermedades que afecten su salud mental. Basta mencionar el Síndrome Disfórico premenstrual (SDPM), la depresión asociada al puerperio y al climaterio. Asimismo este eje se ve también afectado en los trastornos de la alimentación.

A lo largo de este simposio se expondrán detalladamente diversas patologías relacionadas con la fertilidad: falla ovárica precoz, amenorrea hipotalámica, trastornos tiroideos y de la prolactina. El conocimiento exhaustivo de sus causas, fisiopatología son vitales para su detección, evaluación y tratamiento. Sin embargo no debemos olvidar que estamos frente a “personas” y no solo “enfermedades”. El viejo postulado “el todo es más que la suma de las partes”, en este caso, hace la gran diferencia. La tendencia a unificar las especialidades que se trataban por separado reformula la relación mente-cuerpo. Así, se plantea la necesidad que el médico conozca esta interrelación independientemente de la especialidad a la que se dedique y la tenga en cuenta a la hora de la evaluación global de la paciente. Esto fortalecerá la relación médico paciente y derivará en mejores resultados terapéuticos.

FALLA OVÁRICA PREMATURA

DR CLAUDIO CHILLIK

Se denomina falla ovárica prematura (FOP) al cese de la función ovárica antes de los 40 años de edad. Este cese va precedido de una disminución en la reserva ovárica (DRO) que puede anteceder entre 10 a 15 años al cese definitivo de la función ovárica. La FOP puede deberse a factores genéticos entre los que se encuentran las alteraciones cromosómicas, en especial disgenesias parciales y/o mosaicismos y alteraciones génicas tales como el Síndrome de X Frágil, Galactosemia, etc. También puede ser secundaria a la extirpación quirúrgica del ovario o a la destrucción del mismo por tratamiento actínico o por quimioterapia. Causas más infrecuentes son las enfermedades autoinmunes o infecciones virales. La mayoría de las FOP obedecen a causas idiopáticas en las que aparentemente estas mujeres nacen con una cohorte ovárica disminuida que se agota a edades tempranas. Esta disminución de la cohorte puede verse influenciada por factores genéticos familiares y la pérdida ovocitaria podría verse aumentada por factores externos tales como el tabaquismo o por enfermedades como la endometriosis ovárica.

El diagnóstico de la DRO se realiza a través de la medición de diversas hormonas (FSH, Estradiol, Inhibina y Hormona AntiMulleriana) y a través del conteo de folículos antrales por Ultrasonido. El diagnóstico de la FOP es mucho más sencillo y se realiza a través del cuadro clínico de amenorrea con niveles elevados de gonadotropinas y niveles casi ausentes de Estradiol

No existe tratamiento para aquellas pacientes que tienen una FOP salvo la terapia de reemplazo hormonal para evitar los efectos del déficit estrogénico y la ovodonación para el logro del embarazo. En aquellas mujeres jóvenes que serán sometidas a tratamientos que pueden poner en riesgo su reserva ovárica, en especial tratamientos oncológicos, es aconsejable realizar la criopreservación ovocitaria previo al tratamiento para preservar su fertilidad futura.

Los resultados de Ovodonación son excelentes en mujeres con FOP con tasas de embarazo cercanas al 50% independientemente de la causa de la FOP o de la edad de la receptora. Las variables que afectan los resultados de ovodonación están relacionadas con la edad de la donante por lo que se debe recurrir a donantes cuya edad sea menor a los 35 años de edad. Se presentarán los resultados de Ovodonación del Cegyr que consiste en un programa de donantes voluntarias a las que se les realiza un exhaustivo examen físico, genético, infectológico y psicológico para ser aceptadas. Cada receptora recibe un promedio de 5 ovocitos por lo que las donantes comparten habitualmente sus ovocitos con más de una receptora. Es aconsejable la transferencia de 2 embriones como máximo para evitar riesgo de un embarazo múltiple.

AMENORREAS HIPOTALÁMICAS

DR. MANUEL NÖLTING

Alrededor del 5 al 10 % de las mujeres en edad reproductiva presenta amenorrea. Y parecería que la mitad de esos casos estaría vinculada al “stress” (metabólico o psico-social). La amenorrea hipotalámica

funcional (AHF) se caracteriza por un déficit reversible de GnRH. Por ser funcional, su diagnóstico es por exclusión de patologías orgánicas hipotalámicas locales muy infrecuentes: tumorales, vasculares, enfermedades granulomatosas, etc. La AHF representa aproximadamente el 20% de las amenorreas secundarias. También esta condición puede asociarse a retrasos puberales si se presenta a edades tempranas de la vida. En definitiva, la AHF es un mecanismo defensivo en donde el ovario y la reproducción ocupan un lugar secundario, priorizando los sistemas “vitales” para el mantenimiento de la vida. Clínicamente, observamos IMC (índice de masa corporal) bajos por alteraciones alimentarias, ejercicio intenso, ingesta de ciertos fármacos, stress. El laboratorio revela estados hipogonadotróficos en la mayoría de los casos, estrógenos bajos, prolactina normal, siendo por lo tanto, el test de progesterona negativo y de estrógenos positivo. Encontramos rasgos de personalidad obsesivos, en ocasiones vómitos inducidos, práctica de actividad física intensa, sin llegar a los criterios de anorexia o bulimia nerviosa. El tratamiento estará orientado a la identificación de la causa etiológica, en definitiva, recuperar el balance energético debido a un exceso del gasto calórico que conduce a un stress crónico o bien modificar el stress psico-social que pueda estar presente. Psicoterapia (cognitiva conductual), alimentación adecuada, actividad física racional y en ocasiones, sustitución hormonal para prevenir o restaurar las repercusiones negativas en diferentes áreas debidas a su carencia, serían las bases terapéuticas fundamentales para la recuperación de este cuadro.

HIPERPROLACTINEMIA

DR. CARLOS ALLAMI

Jefe Grupo Reproducción Humana, Hospital Carlos Durand, Buenos Aires

El estado hiperprolactinémico se caracteriza por su expresión clínica, bioquímica y radiológica, que posibilita habitualmente establecer su etiopatogenia, confirmar su origen, y seleccionar la conducta terapéutica más conveniente.

El diagnóstico práctico del cuadro apunta a definir el nivel de lesión por medio de un criterio sistemático, que permita acceder con el menor costo operativo posible, a todos los factores involucrados en la hipersecreción hormonal.

La metodología incluye inicialmente una anamnesis que orienta, y frecuentemente sugiere los pasos siguientes, simplificando la evaluación posterior. En ese sentido, la asociación de hiperprolactinemia con otras endocrinopatías (por ej. hipotiroidismo), condiciona la pesquisa hacia un enfoque endocrino-ginecológico amplio y variable. El fuerte impacto colateral de múltiples fármacos, plantea la conveniencia de descartar el factor iatrogénico como determinante en la génesis de esta patología. La eventual presencia en sangre de variantes moleculares de la prolactina nativa, conocidas como macroprolactina, justifica su detección, fundamentalmente ante una disociación entre clínica y bioquímica.

La confirmación bioquímica del aumento de macroprolactina evita el estudio sistemático de imágenes de alta resolución (RMN), salvo en aquellos casos de elevada sospecha clínica de causa tumoral (hipofisaria o extrahipofisaria)

La pesquisa de imágenes debe ser electiva para casos con hiperprolactinemias severas asociadas con clínica sugestiva de factor orgánico (tumoral).

Pueden presentarse pacientes con hiperprolactinemias moderadas secundarias a tumores loco-regionales (no prolactinomas), de baja prevalencia clínica, que obligan a un ajustado análisis para definir la conducta más adecuada.

En general, los cuadros funcionales responden bien con agonistas dopaminérgicos, orientándose su selección a la disponibilidad acorde con cada paciente.

Los casos tumorales (prolactinomas) responden habitualmente al tratamiento clínico, aunque pueden existir tumores resistentes, que obligan a su exéresis quirúrgica. La cirugía es de indicación electiva para el tratamiento inicial de las hiperprolactinemias inducidas por tumores no prolactinómicos.

De las situaciones clínicas vinculadas a la hiperprolactinemia, es destacable su relación con ciertos estados hiperandrogénicos, puesto que la prolactina ejerce su influencia en diversas etapas evolutivas del folículo piloso, en forma directa o por estímulo alternativo (adrenal). Este efecto parece tener un significado biológico variable, con especial gravitación en las mudas periódicas de pelaje de ciertas especies inferiores, en donde la prolactina pareciera expresar su mayor actividad.

Otro aspecto de interés, es la aplicación de anticoncepción hormonal en hiperprolactinemia, históricamente contraindicada, por el riesgo de desarrollo de prolactinoma. La investigación disponible ha desmitificado dicha relación, posibilitando liberar dicha restricción. Diversas experiencias clínicas han confirmado la ausencia de efectos oncogénicos sobre la célula prolactínica por parte de diversos tipos de estrógenos, bajo control de tiempo y dosis. Así, la anticoncepción hormonal de elección en estos casos, debería inclinarse hacia los preparados combinados con microdosis, o mejor aun, a los de progestágenos solos.