

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 proláctina 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.

Simposio Climaterio

Terapias Actuales y Futuras

ESTROGENOS, SERMs Y TSEC

DR. SEBASTIAN MIRKIN

Los estrógenos son compuestos que poseen estructuras diversas pero que, a la vez, comparten la capacidad de unirse a los receptores de estrógeno, activarlos y de esa forma iniciar el proceso de transcripción. Estructuralmente los estrógenos se dividen en diferentes categorías: los estrógenos esteroideos (ej: estrona, 17β -estradiol y estriol), los estrógenos no esteroideos (ej: diethylstilbestrol) y los fitoestrógenos que están representados por un gran número de compuestos con diferente estructura química.

Los SERMs son moléculas que poseen actividad estrogénica agonista y antagonista. Bazedoxifeno (BZA) es un SERM de tercera generación. Modelos “*in-vitro*” han demostrado que BZA tiene un efecto antiproliferativo en células mamarias de cultivo. Bazedoxifeno inhibe el efecto proliferativo inducido por el 17β -estradiol en células MCF-7. Utilizando Tomografía Cuantitativa Periférica Computarizada (pQTC) en roedores, se demostró que BZA incrementa la DMO. El efecto de los diferentes esteroides en el peso uterino de ratas inmaduras es un excelente predictor de su efecto a nivel endometrial en humanos. Bazedoxifeno no incrementa el peso uterino en este modelo mientras que lasofoxifeno y raloxifeno incrementaron el peso uterino de ratas inmaduras.

Estudios de fase 3 han demostrado que en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas osteoporóticas, BZA aumenta la DMO y reduce la incidencia de nuevas fracturas. Bazedoxifeno no estimula el endometrio y la incidencia de eventos cardiovasculares es similar a la del placebo.

Los SERMs pueden ser combinados con estrógenos para dar lugar a la formación de TSECs. Cada TSECs posee diversos efectos en diferentes tejidos. Estudios de microarray demostraron el perfil genómico de varios TSECs en el tejido mamario y endometrial.

Bazedoxifeno combinado con estrógenos conjugados (BZA/CE) está siendo investigado en estudios de fase 3. Resultados preliminares indican que BZA/CE es efectivo para el tratamiento de los síntomas vasomotores y vulvo-vaginales asociados con la menopausia. BZA/CE demostró aumentar la DMO. BZA/CE podría resultar en una nueva alternativa para el tratamiento de la menopausia con una baja tasa de sangrados irregulares y adecuada protección endometrial.

Referencias:

1. **Mirkin S et al.** Effect of 17 beta-estradiol, progesterone, synthetic progestins, tibolone, and tibolone metabolites on vascular endothelial growth factor mRNA in breast cancer cells. *Fertil Steril.* 2005;84:485-91
2. **Mirkin S.** Bazedoxifene a Novel and New SERM. The Latin America Federation of Societies of Climacteric and Menopause (FLASCYM) Meeting. 19th October 2007, Quito, Ecuador.
3. **Mirkin S.** Tissue Selective Estrogen Complexes (TSEC) Symposium. The Latin America Federation of Societies of Climacteric and Menopause (FLASCYM) Meeting. 18th October 2007, Quito, Ecuador.
4. **Komm BS et al.** Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology.* 2005;146:3999-4008

ANDROGENOS EN LA POST MENOPAUSIA

DRA. MABEL MARTINO

Del tratamiento con Andrógenos (A) en nuestro país hay poca experiencia debido a la escasa existencia de productos con esta acción. Las indicaciones son puntuales y su acción en el organismo femenino es sumamente importante. El Síndrome de Insuficiencia Androgénica (SIA) produce cambios deletéreos en la salud y calidad de vida de las mujeres. Históricamente se relacionó la Testosterona (T) con el hombre y los Estrógenos (E) con la mujer, pero los niveles de A son necesarios en el sexo femenino para mejorar la función sexual, cognitiva, psicológica, así como mantener una buena masa ósea y muscular. Son los principales esteroides circulantes tanto en el hombre como en la mujer, en ésta la concentración plasmática de A es varias veces mayor que la de E, aún durante la vida reproductiva. Los A son los precursores de los E, ellos se clasifican en potentes: T y Dihidrotestosterona y en A débiles como Androstenediona, DHEA y su sulfato. En los adultos, los niveles circulantes de DHEA-S son más altos que la de cualquier otro esteroide, excepto el colesterol, que es el precursor de la biosíntesis esteroidea. En efecto, los niveles plasmáticos de DHEA-S en hombres y mujeres son 100-500 veces mayores que los de T y 1.000-10.000 veces más que los niveles plasmáticos de E₂, lo que provee un importante reservorio de sustrato para la conversión a A y/o E en los tejidos periféricos blancos, los cuáles naturalmente poseen el sistema enzimático necesario para la transformación de DHEA (pro-hormona) en esteroides sexuales activos. A esta formación de esteroides locales se la denomina "intracrino", sólo en el hombre y primates superiores existe esta tercera fuente; además de las "clásicas" en la biosíntesis de esteroides sexuales: las gónadas y las glándulas suprarrenales (SR). Algunos de los tejidos que presentan esta característica de formación local de esteroides sexuales desde DHEA son: SNC, hueso, músculo, vasos sanguíneos, glándula mamaria, órganos genitales, tejido graso, unidad pilo-sebácea.

Como consecuencia la declinación de los A con la edad resulta de: falla ovárica, disminución en la secreción SR, disminución de síntesis periférica.

Los A endógenos ejercen su acción biológica por 3 mecanismos: **1° directo** a través de su propio receptor (RA), **2° indirecto**, vía receptor E a partir de su aromatización a E y **3° intracrino**.

La terapia con A fue evaluada sobre diferentes tejidos y funciones biológicas con evidencias concluyentes sobre bienestar y humor (SNC), sexualidad y masa ósea; evidencias intermedias sobre enfermedades autoinmunes y evidencias controvertidas sobre efecto cardiovascular, mama, diabetes y obesidad.

Acciones sobre SNC: vía indirecta por su transformación en E (aromatasa cerebral), los A presentan acción neurotrófica. La DHEA o sus metabolitos activos modulan el control neuroendócrino de la secreción hipofisaria de -endorfinas mejorando los síntomas en la esfera psico-afectiva y el bienestar psico-físico. Los A, vía directa ó indirecta incrementan el flujo cerebral.

Sexualidad: la T es necesaria para el normal desempeño sexual tanto en el hombre como en la mujer; sobre motivación, deseo y sensación sexual. Múltiples estudios confirman que cuando los E no mejoran la función sexual, principalmente la libido, sí se logra con el agregado de A. Fueron identificados RA en el área pre-óptica del hipotálamo, que presumiblemente está involucrada en la iniciación de la actividad sexual y el

modulador de la conducta sexual. El Desorden del Deseo Sexual Hipoactivo es multifactorial, una de las etiologías es la deficiencia de A; estaría indicada la terapia con A cuando se descartan otras etiologías (psicológica, conflictos de pareja, psicofármacos con efecto sobre el deseo sexual, stress, etc)

Masa ósea: Las enzimas necesarias para la conversión de A ováricos y SR en E y dihidro T se hallan en los tejidos óseos haciendo evidente el rol de los A en el metabolismo óseo. Tienen efecto anabólico actuando por sus RA, cuya concentración es regulada por expresión genética, sobre Osteoblastos con mecanismos de proliferación vía FGF_1 , IGF_1 , TGF_β y aumentando la captación de calcio incrementando la fuerza ósea. Por conversión en E, vía citocromo P_{450} , se unen a RE en Osteoclastos, como antirresortivos.

El SIA, definido en el año 2001 en el Concenso de Princeton, por “signos y síntomas” clínicos, no es consecuencia específica de la menopausia natural porque ésta no determina una caída brusca de A; ocurre secundariamente a la disminución en la síntesis de estos esteroides por la glándula SR y el ovario, vinculados a la edad. El diagnóstico debe realizarse en mujeres estrogenizadas, porque el E está fuertemente ligado al humor, bienestar general y función sexual. No hay preparados A que hallan sido aprobados en nuestro medio por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT), para el tratamiento de los síntomas asociados al SIA. Sin embargo, la terapia A ha sido prescrita utilizando preparados existentes autorizados para otras indicaciones, o suplementos dietarios de venta libre o formulaciones magistrales ó preparados simil DHEA (prasterona) unida a E, la que debe asociarse a un progestágeno en aquellas pacientes con útero. Nuestra mayor experiencia la obtuvimos en terapia con Tibolona, cuya débil acción androgénica en la mujer postmenopáusica demostró mejorar humor y ánimo (\uparrow valores de β endorfinas), efecto beneficioso en bienestar sexual (\uparrow flujo vaginal), mejora deseo, frecuencia, exitabilidad y fantasías sexuales. Como \downarrow niveles de SHBG \uparrow T libre y S-DHEA.

La terapia A debe ser administrada en las dosis más bajas y por el período más corto que resulte efectiva para lograr los objetivos del tratamiento y minimizar los efectos colaterales de los A..

Simposio Importancia de Género

COMPORTAMIENTO SEXUAL POR GENERO EN REPRODUCCION

LIC. EN CIENCIAS BIOLÓGICAS FABIAN M. GABELLI

Prof. Biología del Comportamiento, Facultad de Psicología, UBA

Hace ya más de un siglo que Darwin (1871) presentó una explicación revolucionaria para interpretar los misterios de la búsqueda de parejas entre los seres vivos. Su preocupación original consistía en justificar la aparición de rasgos que atentaban con la supervivencia, como colores llamativos o poderosas vocalizaciones. Estas características surgían y se desarrollaban, según Darwin, como consecuencia de un proceso al cual denominó Selección Sexual, permitiendo a ciertos sujetos poseer ventajas reproductivas con respecto a otros de su población.

Solo luego de ciertos avances teóricos (Fisher 1930, Bateman 1948, Trivers 1972) se logró formalizar el rol que cada sexo debería cumplir en el juego de la reproducción. El sexo que invierta menos en la cría competirá por parejas mientras que el sexo que más invierta será selectivo en aceptar parejas. La regla para muchos seres vivos se resume en machos que compiten por el acceso y monopolización de las hembras y hembras altamente selectivas. En la actualidad el análisis del rol de cada sexo está caracterizado por una idea central: existe un conflicto de intereses entre machos y hembras durante la reproducción, donde cada sexo trata de maximizar su éxito reproductivo.

Bajo este marco teórico, durante los últimos años se ha avanzado significativamente en el estudio de las estrategias reproductivas en humanos generando predicciones concretas sobre los más variados aspectos de la vida sexual. El conflicto entre géneros, visto bajo este enfoque, constituye uno de los comportamientos más controvertidos y será el centro de la exposición.

Hay notorias diferencias en la presentación, prevalencia, evolución y pronóstico de las enfermedades psiquiátricas entre los dos sexos. Entre ellas:

- En la depresión, observamos en hombres una insistencia en buscar la explicación somática del ánimo depresivo llevando mayor tiempo del diagnóstico y la posible cristalización del cuadro. En la mujer se ve un cuadro más polimorfo y consecuentemente consultas más tempranas. También se observa diferente respuesta a antidepresivos.
- En el Trastorno Obsesivo Compulsivo la aparición es más tardía en mujeres, con compulsiones de lavado; a diferencia de los hombres con compulsiones por actitudes de chequeo y control.
- En la esquizofrenia, en la mujer son mucho más floridos los síntomas positivos, exacerbándose los negativos en el hombre
- Dentro de los trastornos de la alimentación, la sobrevaloración de la delgadez extrema por los medios y la sociedad, inició patologías en el género femenino (en el cual aún es extenso) pero fue tan profunda que arrastró también a hombres persiguiendo el estereotipo alienígena actual.
- Los Trastorno de Personalidad más frecuentes entre los hombres son el paranoide, narcisista, antisocial y obsesivo-compulsivo, mientras que en las mujeres predominan los histriónicos, evitativos y dependientes
- Las demencias degenerativas son de aparición más temprana en hombres, y las vasculares están logrando igual prevalencia en ambos sexos
- Las cefaleas son más frecuentes en mujeres.
- Los Trastornos de ansiedad (pánicos, fobias, estrés pos traumático, etc) son todos más frecuentes en las mujeres

Estos diferentes modos de enfermar y de curar no deben sorprendernos si tenemos en cuenta que las diferencias neurobiológicas de género se observan en la salud desde el nacimiento. Así el encéfalo presenta características diferenciales desde el embarazo destacándose núcleos con dimorfismo sexual en el hipotálamo humano. La región preóptica es la estructura que muestra un dimorfismo genérico más notorio.

No es entonces llamativo que ambos géneros presenten diferencias en la percepción sensorial, con diferencias en la visión, la audición, el gusto y el tacto como en la forma de comunicación verbal y paraverbal, como en la expresión emocional. En esta charla se detallarán las diferencias y similitudes de las enfermedades psiquiátricas y de la psicología evolutiva normal.

Simposio Horizontes Futuros en los Tratamientos de Células Madres

PRESENTE Y FUTURO DE LAS INVESTIGACIONES CON STEM-CELLS EMBRIONARIAS

RA. STELLA DECOURT

Una célula madre es una célula que puede autorrenovarse indefinidamente al mismo tiempo que produce una progenie que puede madurar a células más especializadas, específicas de órganos y/o tejidos. Mediante divisiones asimétricas da origen a una célula que conserva las características de “célula madre” (autorrenovación y pluripotencia) y a una célula diferenciada, que sigue dividiéndose simétricamente.

Las células madre embrionarias son células derivadas del macizo celular interno (MCI) del embrión en estadio de blastocisto y que pueden ser crecidas indefinidamente en su estado indiferenciado, siendo aún capaces de diferenciarse en cualquier tipo celular del organismo adulto.

Las células madre embrionarias (CME) presentan tres características principales: su ORIGEN, ya que son derivadas de embriones de pre-implantación; su AUTORRENOVACIÓN, pueden dividirse durante largos periodos de tiempo para hacer copias de ellas mismas sin diferenciarse, y su PLURIPOTENCIA, la capacidad de dar origen a células derivadas de las 3 capas germinales embrionarias (endodermo, mesodermo y ectodermo).

Entre otras características podemos mencionar que expresan genes y productos génicos asociados a la autorrenovación y pluripotencia (como ser Oct-4, Nanog, Sox2) además de marcadores de superficie celular característicos (SSEA -3, SSEA -4, TRA-1-60, TRA-1-81); presentan una actividad telomerasa elevada; expresan la enzima fosfatasa alcalina; exhiben un ciclo celular atípico (con una fase G1 de corta duración); presentan una morfología celular y de colonia única, creciendo como una colonia plana de una sola capa de espesor; las células muestran una alta relación núcleo:citoplasma y, finalmente, son capaces de mantener un cariotipo estable durante el cultivo a largo plazo.

Existen dos formas principales de corroborar la pluripotencia de las CME: *in vitro*, mediante la formación de agregados tridimensionales llamados CUERPOS EMBRIOIDES, que recapitulan la organogénesis del desarrollo embrionario temprano; e *in vivo*, mediante la inducción de la formación de TERATOMAS en ratones inmunosuprimidos.

Para la obtención de las colonias de CME, generalmente se procede a la extracción del MCI de los blastocistos y a su cultivo sobre una capa de células alimentadores (*feeder layer*) inactivadas mitóticamente, que liberan factores de crecimiento y otras sustancias que ayudan a la adhesión de los embriones. Una vez obtenidos los primeros esbozos de las colonias de células madre, éstos son repicados mediante métodos mecánicos o enzimáticos y sembrados sobre nuevas *feeder layers*.

Existen 3 factores de transcripción que son clave para la pluripotencia de las células madre embrionarias, Oct-4, Nanog y Sox2. Oct-4 es exclusivo de células pluripotentes y una disminución en su expresión dirige la diferenciación a trofoblasto, mientras que un aumento provoca diferenciación a endodermo extraembrionario y mesodermo, por lo que se requieren niveles exactos de este factor, ya que cualquier variación provoca la pérdida del estado indiferenciado. Nanog, al igual que Oct-4, se expresa únicamente en linajes pluripotentes, una disminución en su expresión provoca la diferenciación a linajes extraembrionarios, pero a diferencia de Oct-4, al aumentar sus niveles, el mantenimiento del estado indiferenciado se ve favorecido. Sox2 es un factor que se detecta en los linajes pluripotentes del embrión temprano de ratón pero también en células multipotentes del ectodermo extraembrionario; es un regulador transcripcional de Oct-4 y Nanog.

Existen además, ciertos factores exógenos, que agregados al medio de cultivo, permiten la autorrenovación de las CME. Uno de los principales es el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) que colabora en el mantenimiento de la indiferenciación a largo plazo.

Son varias las fuentes a partir de las cuales pueden obtenerse las CME, por ejemplo, embriones excedentes de los procedimientos de FIV, de buena calidad pero que ya no se mantendrán congelados; embriones de mala calidad (detenidos o de desarrollo tardío) descartados durante los procesos de FIV; embriones diagnosticados como anormales mediante PGD (*Preimplantacional Genetic Diagnosis*, diagnóstico genético preimplantacional), ya que pueden revertir a un cariotipo normal luego de cultivos prolongados; cultivo de blastómeros provenientes de embriones sometidos a PGD; embriones destinados a su destrucción luego de selección sexual; embriones creados específicamente para la investigación en CMEh; embriones abortados; transferencia nuclear de células somáticas (SCNT, *Somatic Cell Nuclear Transfer*); partenogénesis.

Durante los inicios de la derivación de las CMEh, se utilizaban *feeder layers* y medios de cultivo suplementados con sueros de origen animal; debido a que esto podría dar origen a una contaminación xenogénica de las CME obtenidas, en la actualidad se busca utilizar sueros que no sean derivados de animales y se intenta hacer crecer a las CME en *feeder layer* de proveniencia humana, o directamente, en placas libre de ellas.

Entre las potenciales aplicaciones de las CME humanas figuran: la Investigación básica: elucidación de eventos complejos que ocurren durante el desarrollo humano, mecanismos moleculares que regulan la expresión génica, rol de señales en la expresión génica y diferenciación de las células madre, comparación del desarrollo humano temprano normal y anormal; la Biotecnología: las células madre pueden proveer tipos celulares específicos para la prueba de nuevas drogas, evaluaciones seguras de nuevas drogas en líneas celulares di-

ferenciadas, evaluaciones toxicológicas; experimentos genómicos y proteómicos; estudio de perfiles genéticos y epigenéticos de embriones y CME humanas; Terapias celulares: Terapia regenerativa: para el tratamiento del Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus, daños en la médula espinal, quemaduras, enfermedades del corazón, Terapia génica: células madre genéticamente modificadas, Clonación terapéutica.

STEM CELLS MESENQUIMALES ADULTAS Y SU DIFERENCIACION

DRA. JOHANA CARDOZO

Las stem cells adultas (SCAs) son células no diferenciadas encontradas en un tejido especializado. Exhiben al menos dos características: pueden hacer copias de si mismas por largos períodos de tiempo (auto-renovación) y pueden dar origen a tipos celulares maduros que tienen morfologías características y funciones especializadas.

Las SCAs tienen como función primaria el mantenimiento del funcionamiento de una célula en un estado constante (homeostasis) y el reemplazo de células que mueren debido a daño o enfermedad. Se encuentran dispersas a lo largo de los tejidos del organismo adulto y se comportan de diferentes maneras dependiendo del ambiente local.

Además, otra característica de estas células es que pueden generar tipos celulares especializados de otro tejido del cual ellas son originarias, que puede ser un tejido derivado de la misma o de una capa germinativa diferente, es decir que tienen plasticidad. Cuando las SCs derivadas de un tejido adulto cambian hacia fenotipos celulares que no son encontrados normalmente en dicho tejido, el fenómeno es conocido como “transdiferenciación”.

Un tipo de SCAs son las Stem Cells Mesenquimales (MSCs), las cuales han sido localizadas en médula ósea, tejido adiposo, sangre, córnea, retina, cerebro, músculos esqueléticos, pulpa dental, hígado y piel. Éstas se definen por una combinación de propiedades físicas, morfológicas, fenotípicas y funcionales. La mayoría de esta población ha sido aislada utilizando la propiedad física de adherencia al plástico. Otra característica es que tienen la capacidad de formar colonias tipo fibroblásticas in vitro, llamadas unidades formadoras de colonias fibroblastoides (CFU-F).

Fenotípicamente, las MSCs expresan un número de marcadores no específicos; son negativas para marcadores hematopoyéticos y endoteliales, como lo son CD11b, CD31, CD34 y CD45; pero expresan numerosas moléculas de adhesión de superficie, incluyendo CD44, CD49d y CD62 y son positivas para MHC I y Sca-1. Debido a que las poblaciones de MSCs son heterogéneas de acuerdo al método de aislamiento, del tejido, de la especie de origen y a las condiciones de cultivo, se observa una expresión variable de CD90 (Thy 1), CD117 (c-kit), CD105 (Sh2 o endoglin), CD73 (SH3 o SH4) y Stro-1.

Las MSCs tienen la capacidad de diferenciarse in vitro, cuando son tratadas con factores específicos, hacia varios linajes mesodérmicos, como lo son el osteogénico, adipogénico, miogénico y condrogénico. Además, diversos informes recientes demuestran que, bajo condiciones experimentales específicas, las MSCs pueden también diferenciarse en células que no son parte de su repertorio normal como lo son el músculo esquelético y cardíaco, los hepatocitos, la glía y las neuronas.

Simposio Endocrinopatías Infrecuentes y Embarazo

SINDROME DE CUSHING Y EMBARAZO

PROF. REYNALDO MANUEL GOMEZ

División Endocrinología. Hospital de Clínicas José de San Martín. U.B.A. Buenos Aires, Argentina

Durante el embarazo normal tienen lugar importantes cambios en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, vinculados con modificaciones del transporte, la producción y la regulación de la síntesis de glucocorticoides. Como resultado de esta adaptación, las concentraciones circulantes de cortisol suelen aumentar de manera sustancial y alcanzar valores similares a los observados en el hipercortisolismo endógeno, hecho que genera alguna dificultad para el diagnóstico de estados patológicos.

Así, en el curso de un embarazo normal es factible verificar un aumento de los niveles séricos de cortisol ya desde la undécima semana, como consecuencia del incremento de las concentraciones de su proteína de transporte, junto con un mayor estímulo de su producción, una disminución de la sensibilidad de los corticotropos en los mecanismos de retroalimentación y un estado de resistencia periférica relacionado con la progesterona. El aumento de los niveles de cortisol, que ocurre no sólo en términos del total circulante sino también de su fracción libre, alcanza su punto máximo en el tercer trimestre del embarazo, manteniendo niveles 3 a 5 veces más elevados que en mujeres no embarazadas. El mayor estímulo de la producción de cortisol depende no solo del ACTH hipofisario sino también del placentario que, a diferencia del ortotópico, no es inhibible por los glucocorticoides y carece de ritmo. Además, es considerable el efecto estimulador de la CRH placentaria que aumenta de manera sostenida y progresiva alcanzando niveles muy elevados. No obstante, en condiciones normales, ha sido demostrado un escaso pasaje transplacentario de cortisol que es degradado por acción de la enzima 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa. Pese a todas estas modificaciones el ritmo circadiano de cortisol suele estar preservado.

Alrededor del 75% de las pacientes con síndrome de Cushing presentan trastornos ovulatorios, por lo que el embarazo ocurre con muy poca frecuencia en pacientes no tratadas. De los casi 150 casos reportados, aproximadamente el 60% respondían a causa adrenales, en contraste con la etiología habitual. Es posible que ello se deba a que la producción casi exclusiva de cortisol, característica de los adenomas, interfiera sobre la función reproductiva en menor medida que el exceso simultáneo de cortisol y de andrógenos típico del síndrome de Cushing ACTH dependiente. Debe considerarse, además, la posibilidad de que el embarazo actúe como inductor del síndrome, hecho reportado en un muy pequeño número de casos.

Las complicaciones maternas en el síndrome de Cushing incluyen hipertensión arterial, diabetes gestacional, preeclampsia y oligohidramnios, entre otras. Si bien el feto está parcialmente protegido del exceso de cortisol, el síndrome de Cushing no tratado puede asociarse con aborto espontáneo, parto prematuro, retardo del crecimiento e insuficiencia adrenal.

La sospecha de la presencia de un síndrome de Cushing durante el embarazo suele ser dificultosa dado que algunas de sus características clínicas pueden presentarse en una gestante normal. Otro tanto ocurre con los estudios de diagnóstico bioquímico que consisten en la demostración de la autonomía de la secreción de cortisol, la pérdida del ritmo circadiano o el exceso de su producción. Como consecuencia de los cambios en el metabolismo de los glucocorticoides, no es posible aplicar los criterios estándares establecidos para dichos estudios, aunque es factible considerar como datos de diagnóstico positivo niveles muy elevados de cortisol libre urinario de 24 horas y la pérdida de ritmo. Si bien el diagnóstico etiológico también es complejo, es factible considerar de valor la medición de ACTH plasmático y el test de supresión con altas dosis de dexametasona; no hay suficiente experiencia con el empleo del cateterismo de senos petrosos. Los estudios por imágenes, ecografía y resonancia magnética, deben adecuarse a la sospecha de localización.

Para el tratamiento del síndrome de Cushing durante el embarazo resulta de importancia contemplar la situación particular de cada paciente y decidir en consecuencia. Entre las diferentes conductas terapéuticas

cabe mencionar el abordaje quirúrgico, el tratamiento medicamentoso y el control de las complicaciones esperables dentro de un seguimiento conservador de la situación.

Si bien ha sido reportado un número considerable de casos, la experiencia de cada centro en particular es limitada por lo que en presencia de una de estas situaciones es recomendable un meticuloso control multidisciplinario.

INSULINOMA: HIPOGLUCEMIA Y EMBARAZO

DIAZ ADRIANA G.

División Endocrinología, División Diabetología y Departamento de Cirugía, Hospital de Clínicas
"José de San Martín", UBA

Durante el embarazo se producen cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos con el fin de asegurar los nutrientes al feto sin detrimento de la madre. Ligeras hipoglucemia son frecuentes durante el embarazo normal, especialmente durante el primer trimestre, debido al aumento fisiológico de la masa de células beta pancreáticas. Sin embargo, ante episodios de hipoglucemia que presentan signos adrenérgicos (sudoración, temblor y taquicardia) y especialmente signos de neuroglucopenia (cambio de carácter, visión borrosa, distintos grados de deterioro del estado de la conciencia hasta convulsiones y /o coma) debe considerarse al hiperinsulinismo endógeno dentro de los diagnósticos diferenciales. Esta hipoglucemia es originada por una secreción inadecuada de insulina por un insulinoma.

Los insulinomas son tumores raros de las células beta del páncreas que se presentan con una incidencia de 4 casos por millón de habitantes por año. El diagnóstico bioquímico se basa en la detección de una secreción inapropiada de insulina endógena durante el episodio de hipoglucemia. Clásicamente los pacientes presentan signos y síntomas adrenérgicos y/o de neuroglucopenia tras un período de ayuno o luego del ejercicio. Los insulinomas suelen ser tumores únicos, benignos y de presentación esporádica, aunque en menos de un 10 % de los casos pueden ser malignos, múltiples o estar en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple de tipo 1.

La coexistencia de un insulinoma durante el embarazo o en el posparto es un evento excepcional, habiéndose reportado alrededor de 20 casos en la literatura. La mayoría de las pacientes presentaron síntomas en las primeras 16 semanas de embarazo, mientras que en otros presentaron signos de hipoglucemia en el período posparto. En general, los episodios de hipoglucemia no ocasionaron inconvenientes al embarazo, pudiendo ser controlados con dieta fraccionada hasta el final del mismo, permitiendo postergar la resolución quirúrgica del insulinoma hasta luego del parto. Una minoría decidió operarse del tumor entre la semana 12 y 17 de gestación. Una paciente prefirió abortar en el primer trimestre y hubo una muerte intrauterina en la semana 22 de embarazo. El resto de los bebés nacieron vivos, la mayoría a término y sin complicaciones.

En nuestra casuística (1988 – 2007) de 27 mujeres sobre un total de 43 insulinomas, tuvimos 3 casos, uno de ellos con aparición en el primer trimestre del embarazo y los dos restantes, en el período posparto.

Existen algunas dificultades para el diagnóstico de insulinoma durante el embarazo y período posparto. El diagnóstico de insulinoma generalmente no es sospechado en el primer trimestre de embarazo, debido a que es frecuente encontrar síntomas similares a los de hipoglucemia y hasta leve hipoglucemia aún en mujeres normales. A esta altura, la mayoría de las mujeres embarazada con insulinoma presentan síntomas iguales a los de una embarazada normal. El aumento de la insulinoresistencia, hacia la segunda mitad del embarazo, justificaría la atenuación y hasta desaparición de los síntomas. Los episodios de hipoglucemia suelen estar ausentes aún en presencia de insulinomas confirmados. La insulinoresistencia se ha atribuido al aumento de ciertas hormonas placentarias y otras reguladas por ellas (lactógeno placentaria, GH placentaria, progesterona, estradiol, y cortisol). Recientemente, otros potenciales mediadores han sido estudiados incluyendo TNF-alfa y leptina, que parecerían interferir en la señalización intracelular de la insulina. La recuperación de la insulino-sensibilidad tras el alumbramiento es casi inmediata, sin embargo en pacientes obesas se ha descrito un demora de hasta 16 semanas, esto explicaría la reaparición de los síntomas de hipoglucemia posparto.

En conclusión, el insulinoma durante el embarazo y/o puerperio puede ser difícil de diagnosticar, solo un alto índice de sospecha frente a hipoglucemias sintomáticas permitirá un diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento, evitando las consecuencias maternas y fetales de episodios reiterados de hipoglucemia.

PROLACTINOMAS IN PREGNANCY

PROF. DR. MARCELLO D. BRONSTEIN

INTRODUCTION - Pituitary tumors correspond to 10 to 15% of intracranial tumors and its prevalence reaches as much as 27% in autopsy studies of the population. These tumors may be classified as microadenomas (diameter <10 mm) and macroadenomas (>10 mm), and could be enclosed, expansive and/or invasive. Prolactin-secreting adenomas (prolactinomas) are the most common of the pituitary-secreting tumors, and its prevalence is estimated at 500 cases/1,000,000 inhabitants. Since hyperprolactinemia is usually associated with anovulation, and prolactinomas present a greater incidence in the 3rd and 4th decades, these tumors are an important cause of infertility. The development of efficacious surgical and medical therapies for pituitary adenomas as well as the improvement of hormone therapy for ovulation induction has turned pregnancy into a reality for women harboring prolactinomas. However, gestation risks became a concern, mainly in macroadenomas due to the possibility of growing during pregnancy.

Dopamine agonists (DA) drugs have been increasingly used as the first-choice treatment of prolactinomas, with surgery being reserved for resistance or persistent intolerance to DA or for special situations. Bromocriptine was the first drug introduced into medical practice, and is still the one that presents the largest and longest worldwide experience, including the use in pregnancy. More recently other DA, such as quinagolide and cabergoline have shown better tolerance than bromocriptine with similar or greater efficacy, but its use in pregnancy is still under evaluation.

LITERATURE DATA- Concerning microprolactinomas, a study including 91 pregnancies mostly induced by bromocriptine, without previous surgery or radiotherapy, pointed to symptomatic tumor growth in 5.5 % of cases. In a compilation of pregnancies in 246 women with microprolactinomas treated with bromocriptine only, tumor growth symptoms were reported in 1.6% of patients. None of the patients needed surgical intervention during pregnancy. We followed 71 term pregnancies and the results were similar. Of the 22 patients with previous surgery, none presented symptoms of tumor growth; of the 41 pregnant patients who underwent treatment with bromocriptine alone, only one (2.4%) presented with headaches in the third month of pregnancy, which regressed with drug reintroduction. Seven patients got pregnant without treatment and did not develop any complications. Because of the low risk of tumor growth during pregnancy in patients with microprolactinomas, there is no need to perform periodical imaging or ophthalmologic exams, unless in cases with clinical complaints suggesting tumor growth.

Regarding macroprolactinomas, the risk of complications during pregnancy is much greater. One study revealed symptomatic tumor growth in 41.3% of 56 pregnancies occurring in 46 patients who were medically treated only as compared with 7.1% of 70 pregnancies which occurred in 67 women who had previously been submitted to surgery or radiotherapy. A review from the literature pointed to symptoms related to tumor growth in 15.5% of 45 patients with macroprolactinomas treated with bromocriptine only. On the other hand, the incidence of complications was only 4.3% in the 46 patients who underwent surgery or radiotherapy before pregnancy. We followed 51 term pregnancies in patients with macroprolactinomas. Of those, 21 were in patients with previous surgery and none of them presented with symptoms or signs of tumor growth. On the other hand, of the 30 patients treated with pre-gestational bromocriptine only, 11 (37%) manifested complaints related to tumor growth: all if them presented headaches and seven, visual alterations.

These data clearly show the higher risk of tumor growth in macroprolactinomas during pregnancy, necessitating a stricter follow-up). Barrier contraception should be recommended along with a DA use until tumor shrinkage has been evidenced within sellar boundaries. After pregnancy has been confirmed, the DA can be withdrawn and the patient must be closely monitored. If there is a suspected tumor expansion, the confir-

mation can be made through MRI, and by visual field testing. Monitoring serum PRL levels during pregnancy does not seem to be useful, since they are not always related to tumor behavior during gestation. The reintroduction of bromocriptine in such cases often leads to clinical amelioration and tumor reduction. In nine out of our 11 patients who exhibited complications during pregnancy, bromocriptine reintroduction brought complete resolution of the symptoms related to tumor growth. Surgery can also be employed as treatment for symptomatic tumor growth in pregnancy with good results, although the increased risk of spontaneous abortion is well known. The safety of bromocriptine reintroduction or even maintenance during pregnancy is supported by a large experience with this dopamine agonist reported in literature. A large review consisted of 2,587 pregnancies and did not show an increase of maternal or fetal morbi-mortality. Since then, some authors have favored the maintenance of bromocriptine in pregnancy to prevent complications in patients with macroprolactinomas without previous surgery or radiotherapy. Is our policy to indicate such approach only when the patient gets pregnant after a short-treatment period, mainly without confirmation of tumor shrinkage or when the tumor is outside sellar boundaries. Surgery is indicated before pregnancy in cases without tumor reduction during treatment with dopamine agonists or in those who developed tumor growth in previous gestations.

OTHER DRUGS - In recent years, pregnancies have been described in patients using other DA such as quinagolide, and cabergoline. Data were obtained on 176 pregnancies, in which quinagolide was used, on average, for 37 days. Miscarriages occurred in 14% of the cases, with one ectopic pregnancy. Fetal malformation was described in nine cases, although other drugs had been used in three patients. Cabergoline has been the most used medication among the more recent DA drugs, and reports on pregnancies during cabergoline therapy are emerging. We followed 18 pregnancies in 14 patients (six macroprolactinomas, five microprolactinomas and three with the so called non-tumoral hyperprolactinemia), all of them on cabergoline when pregnancy was diagnosed. Three macroprolactinoma patients complained of headache in four pregnancies, without visual impairment, but only one presented with tumor growth assessed by MRI that subsided with BRC introduction. Five pregnancies presented with obstetric complications: one spontaneous abortion and four premature deliveries (one due to premature separation of placenta and two in the same patient with gestational diabetes, systemic hypertension and preeclampsia). Fetal complications: one death (premature delivery) and one congenital cataract, both in the patient with preeclampsia. A recent multicenter study encompassing cabergoline-induced 380 pregnancies suggest that fetal exposure to cabergoline through early pregnancy does not induce any increase in the risk of miscarriage or fetal malformation. Nevertheless, the drug long action, which persists up to three weeks after its withdrawal, associated to fewer data when compared to bromocriptine (around 700 versus over 6,000 pregnancies), still limit its indication for patients who wish to conceive or its use during pregnancy.

Follow-up after delivery – Breastfeeding does not increase the risk of tumor growth in patients who progressed well during pregnancy. Breastfeeding is only contraindicated when patients need to maintain the dopamine agonist after delivery, due to tumor growth signs.

There have been several reports in literature regarding reduction or normalization of serum PRL levels after delivery. In our hands, 60% and 72% of patients with micro and macroprolactinomas respectively, showed a decrease in PRL levels after delivery when compared to pre-gestational levels. The explanation for this “curative” effect of pregnancy is to be clarified. It may be partly related to modifications in the vasculature of the adenoma due to the estrogen stimulation, resulting in necrosis or microinfarctions of the adenomatous tissue.

CHILDREN’S FOLLOW-UP - Another issue of concern is the outcome of the children whose mothers took dopamine agonist drugs during pregnancy. One study reported the four months to nine years follow-up in 546 children exposed to intra-uterus bromocriptine. The authors did not find any developmental impairment in those children. We followed 70 children born to mothers who conceived on bromocriptine. At a mean follow-up period of 67 months (ranging from 12 to 240 months), only two cases presented disorders of the neuropsychomotor development: one case with idiopathic hydrocephaly and another with tuberous sclerosis. We did not find any similar reports in literature. Fifteen of these children have already started puberty, one of them precociously.

HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA (HAC) Y EMBARAZO

DRA. MARIA TERESA NOFAL

Unidad de Endocrinología, Clínica Bazterrica

La HAC es una de las enfermedades de herencia autosómica recesiva más frecuente, producida por el déficit de una de las enzimas requeridas para la producción de cortisol.

En el 90% de los casos el déficit es de la 21- hidroxilasa, existiendo las formas Clásica con una incidencia de 1/16.000 nacidos y la no clásica (HAC-NC) en el 0,2-0,3%, con una incidencia mayor en ciertas etnias.

Las niñas nacidas con la forma clásica están expuestas a altos niveles de andrógenos desde antes de la 7 semana de gesta, siendo esta la causa de presentar al nacimiento genitales ambiguos. Las pacientes tratadas inadecuadamente en el período posnatal también tienen otras consecuencias de la exposición crónica a altos niveles de andrógenos. Las niñas con HAC pueden presentar períodos de oligomenorrea y amenorrea.

La fertilidad en las formas clásicas dependía anteriormente de la adaptación psicosocial de estas pacientes. Como la tasa de fertilidad ha mejorado en los últimos años especialmente en las formas clásicas, debe tenerse en cuenta por el tratamiento a seguir intraembarazo y el consenso con las pacientes. Actualmente el 80% de las formas VS y el 60% de la Perdedoras de Sal son fértiles.

Las paciente con HAC-NC tienen riesgo de tener un hijo con HAC del 0,1 % (1/1000 nacidos), sin conocer si el padre es portador. En un trabajo reciente de Azzis y col. publica que de 162 nacidos de mujeres con HAC NC: 4 nacieron con HAC (2,5%).

Debido a las controversias con respecto al tratamiento y a los riesgos de este durante el embarazo, se sugiere dar consejo genético a las familias afectadas. Con el diagnóstico prenatal de HAC y el tratamiento prenatal se evita la virilización de los fetos femeninos afectados. El tratamiento sugerido en general es con dexametasona ya que no es inactivado por la 11-B hidroxisteroidehidrogenasa (11-B HSD) placentaria, a una dosis de 20ug/kg/ día, en base al peso previo al embarazo, dividido en 2 o 3 dosis. El tratamiento debe iniciarse con el test embarazo + entre las semana 5 y 6 de gesta, previo a la 7ª semana de gesta debe comenzarse. Se debe efectuar el estudio genético prenatal con la punción de las vellosidades coriónicas entre las semanas 9 y 10 para evaluar cariotipo, el estudio genético molecular del gen de la 21-hidroxilasa (CYP 21B), o del complejo HLA en caso que no se efectúe el anterior. Se suspende el tratamiento si el feto es masculino o si el feto es femenino si no está afectada genéticamente. En caso de no efectuarse este estudio, se efectuaría la amniocentesis en la semana 15 con el estudio genético más dosajes hormonales del líquido amniótico. Si el feto es femenino y afectado genéticamente se debe continuar el tratamiento hasta el fin del embarazo. Se debe realizar el control clínico y metabólico a la madre de los efectos adversos de la corticoterapia, como la presencia de edema, hipertensión arterial, aumento de peso, estrías rojas y el control glucémico. El 1% de las pacientes tratadas a través de todo el embarazo presentan un estado clínico cushingoide. En presencia de este, algunos sugieren disminuir la dosis de corticoides a partir de finales 2 trimestre y 3 trimestre.

Ya que 1/8 pacientes afectadas con HAC nacen de padres conocidos ambos como portadores de la enfermedad. O sea que si 7 de 8 embarazos son tratados innecesariamente, otros grupos sugieren tratar con corticoides que si sean metabolizados por la 11-B HSD placentaria como lo son la prednisona, la metilprednisolona, controlando el hiperandrogenismo materno y evitando la supresión de la adrenal fetal y los efectos colaterales indeseables del tratamiento con dexametasona.

Fracasos terapéuticos de fetos femeninos afectados son causados por iniciación tardía del tratamiento o por suspensión temprana de este por intolerancia o disminución de la dosis de corticoterapia. Los padres deben ser informados de todas las consecuencias de l tratamiento y que a veces no ha sido totalmente beneficioso en fetos femeninos afectados. Por lo que estos tratamientos deberían efectuarse bajo consenso con la familia y en llevarse a cabo centros especializados.

Bibliografía

1. Congenital Adrenal Hyperplasia due 21-Hydroxylase Deficiency. Perrin C White and P Speiser, Endocrine Reviews 2000; 21: 245-291.
2. Congenital Adrenal Hyperplasia. Phyllis W. Speiser, M.D., and Perrin C. White, M.D. NEJMed 2003; Vol 349:776-788
3. Reproductive Outcome of Women with 21-Hydroxylase-Deficient Nonclassic Adrenal Hyperplasia. C. Moran, R. Azziz, et al. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3451-3456
4. Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency. Maria I New. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4205-4214.
5. Normal female infants born of mothers with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due 21-Hydroxylase Deficiency. J C Lo, J. Blake Tyrrel et al, J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 930-936

Simposio Complicaciones Obstétricas y sus consecuencias en la vida adulta

BAJO PESO AL NACER

DRA. TITANIA PASQUALINI

El crecimiento fetal es un proceso dinámico que implica un balance entre los mecanismos que controlan el ingreso de sustratos, la síntesis fetal de proteínas y lípidos y la producción de energía para los requerimientos metabólicos fetales. En analogía con la vida postnatal el crecimiento intrauterino está determinado por la interacción de factores exógenos (nutricionales, tóxicos, infecciosos) y factores endógenos (genéticos).

Definición

El niño con restricción del crecimiento intrauterino / pequeño para edad gestacional (RCIU / PEG) se define como aquél que nace con un peso (PN) y/o longitud corporal (LC) igual o menor a 2 desvíos standard (DS) debajo de la media de acuerdo a la edad gestacional (≤ 2 DS). En algunas situaciones se define como aquellos que nacen con un peso menor de percentilo 10, corregido para edad gestacional.

Consecuencias en el crecimiento subsiguiente y maduración

Alteraciones metabólicas

La reprogramación fetal propone que la desnutrición intrauterina materno-fetal programa la actividad metabólica y hormonal del recién nacido. Estudios epidemiológicos mostraron que el tamaño al nacer puede asociarse con rápida ganancia de peso, mayor masa grasa con distribución visceral y obesidad a largo plazo. La conexión entre un medio ambiente perinatal adverso y las consecuencias observadas en la vida adulta podría ser una permanente reducción en la sensibilidad a la insulina. Se ha detectado tempranamente una resistencia a la insulina, preferentemente en aquellos que recuperaron muy rápidamente el peso o lo excedieron. Aparece así mayor tendencia a diabetes tipo II, dislipidemia, hipertensión, enfermedad cardíaca isquémica y accidentes cerebro vasculares. Existe también reprogramación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal con aparición de pubarca precoz, hiperandrogenismo ovarico (PCO). A nivel del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal se observa en los varones mayor tendencia a hipospadias, criptorquidismo, hipersecreción de FSH en la prepubertad, testículos chicos y subfertilidad. En las mujeres se observa además de rápido progreso de la pubertad y menarca temprana, hipersecreción de FSH y ovarios pequeños.

Crecimiento postnatal

Aunque el 87 % de los niños nacidos con RCIU / PEG recuperan su peso/estatura antes de los dos años de edad; el 13 % no desarrolla este crecimiento compensador. Algunos más recuperan una estatura normal en los años subsiguientes y a los 18 años alrededor del 7% queda definitivamente con una estatura por debajo de -2 DS. Factores que pueden llevar a esta situación final son una velocidad de crecimiento menor a la progresión de maduración ósea y un “estirón” puberal menos efectivo que el de niños nacidos con peso adecuado. La pubertad es temprana y rápida y el empuje puberal es de menor intensidad. Existe un riesgo 5 a 7 veces mayor de baja talla en la adultez en los que nacieron con RCIU comparado con aquellos que nacieron con peso adecuado para edad gestacional. Entre un 20 y un 25% de las personas adultas con talla menor a - 2DS nacieron con RCIU / PEG.

Los mecanismos fisiopatológicos por lo cual estos niños permanecen bajos no se conocen con exactitud. Sin embargo, en varios pacientes la concentración sérica basal y/o respuesta de hormona de crecimiento (GH) a estímulos es baja y durante la niñez las concentraciones séricas de IGF-1, si bien dentro de rangos normales, se hallan debajo del percentilo 50 en el 80% de los casos. Queda por aclarar la influencia del estado nutricional sobre este último parámetro bioquímico. Por otra parte, el hallazgo de concentraciones normales de GH asociado con niveles bajos de IGF-I sugiere cierto grado de resistencia a la acción de GH.

Ha sido hipotetizado que sujetos expuestos a un medio ambiente adverso en períodos críticos de la vida - la etapa intrauterina o la perinatal temprana- desarrollan respuestas compensatorias para sobrevivir, que se hacen permanentes ejerciendo un efecto de reprogramación.

HIPOTIROIDISMO Y EMBARAZO

DR. GABRIEL A FARAJ

Las patologías tiroideas son más frecuentes en mujeres y afectan alrededor del 10% de la población fértil. El embarazo es una condición de aumento de la carga funcional de la tiroides que debe hacer frente a estímulos diversos que intervienen fisiológicamente en el momento de la concepción. El primer evento fisiológico se produce en la gestación temprana y resulta en el aumento de la globulina que une T4 (TBG). El segundo evento es transitorio del primer trimestre y se debe a la estimulación tiroidea por la hCG placentaria y el tercer evento que ocurre es el cambio en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas. Estas modificaciones asociadas al progreso del embarazo requieren una actividad extra de la glándula tiroidea.

La regulación del sistema endócrino se produce en forma autónoma en la madre y el feto pero ambos sistemas se influyen y comunican a través de la placenta que modula el pasaje de las hormonas entre los 2 compartimentos.

El hipotiroidismo es frecuente en la embarazada siendo más habitual el subclínico (SC). Según diferentes series alrededor del 2% de las pacientes que se embarazan están bajo tratamiento con T4 y el 3% presentan hipotiroidismo SC entre la semana 15 a 18.

Las causas más comunes en zonas sin déficit de Iodo son autoinmune y post ablación. La patología autoinmune juega un rol importante en los procesos de implantación, fertilización y desarrollo placentario y más del 50 % de las pacientes con TSH elevada presentan ATC positivos.

La tiroides fetal se desarrolla en la semana 12 de la gesta y entre la semana 18 y 20 es funcionalmente activa. Hay pasaje de hormonas tiroideas al feto durante todo el embarazo y el desarrollo neurológico fetal en el 2do trimestre depende casi exclusivamente del aporte materno.

El aumento de TSH es el parámetro bioquímico más sensible para el diagnóstico y es necesario conocer el título de anticuerpos dado que su sola presencia aumenta el riesgo de aborto.

No se halló aumento de malformaciones y las complicaciones en las pacientes sustituidas adecuadamente son bajas. Pueden presentar mayor riesgo de pre-eclampsia, hipertensión, abortos del primer trimestre, anemia, hemorragia post parto y desprendimiento placentario.

El porcentaje de abortos en hipotiroideas llega al 31% vs el 4% en el grupo bajo tratamiento y el parto a término fue del 59% vs 85% respectivamente. También aumenta el porcentaje de abortos y partos prematuros en pacientes tratadas inadecuadamente.

Con respecto al feto presenta retraso del crecimiento intrauterino, muerte fetal, hipotiroidismo congénito (por pasaje de anticuerpos) y compromiso en su función cognitiva.

El desarrollo del cerebro fetal (multiplicación, migración y organización celular) durante el 2do trimestre ocurre en un periodo donde el aporte de hormonas tiroideas es casi exclusivamente de origen materno. En la siguiente fase del desarrollo que va desde el 3er trimestre hasta los 2 primeros años de vida post natal (multiplicación glial, migración y mielinización) el aporte hormonal es principalmente de origen fetal hasta el parto. Por lo tanto el hipotiroidismo materno en el 1er y 2do trimestre puede producir un daño irreversible a nivel SNC en el feto mientras un déficit en el 3er trimestre produce un daño mucho menor e incluso reversible.

Con respecto al desarrollo neuropsicológico niños de madres hipotiroideas durante el embarazo presentaron 7 puntos menos de coeficiente intelectual (vs los normales) y el 19% de los niños tuvieron un CI menor de 85. No hubo diferencias en las pacientes adecuadamente tratadas.

El tratamiento se realiza con levotiroxina y la mayoría de las pacientes requieren un ajuste de la dosis. Se debe monitorear a las pacientes eutiroideas con ATPO (+) por la posibilidad que eleven la TSH durante el embarazo. Si bien el screening universal no está recomendado se debe realizar en pacientes con patología tiroidea previa, en aquellas que presenten alguna patología autoinmune asociada, dificultad para lograr el embarazo ó antecedentes de irradiación de cabeza y cuello.

El diagnóstico precoz de esta patología y su adecuado tratamiento, evitarán complicaciones durante el embarazo y posibles daños a veces irreversibles en el desarrollo fetal.

SINDROME INFLAMATORIO MATERNO FETAL

DR. GUSTAVO IZBIZKY

La inflamación es un mecanismo central en la reproducción normal y patológica. Como parte de los fenómenos que siguen al acto sexual, el semen provoca una cascada de eventos celulares y moleculares que se asemejan a una respuesta inflamatoria clásica. El factor seminal crítico en esta respuesta es el factor de crecimiento transformador 1 (TGF 1), que aumenta la capacidad para procesar y mostrar antígenos paternos, provocando una fuerte reacción inmune tipo 2, e inhibiendo las reacciones tipo 1 contra el producto de la concepción. Parte de los reguladores principales del nivel correcto de inflamación en la interface feto-materna parecen ser las células CD16 (-), y las células NK CD56 (brillante) uterinas. Otros factores como la deportación trofoblástica, el material de las células apoptóticas y la progesterona probablemente sean parte de los mecanismos reguladores de la producción de citocinas por parte de estas células

El aborto de embarazos con cariotipo normal puede ocurrir cuando el nivel de inflamación en la interface feto-maternal cae fuera del rango normal. Esto puede ser causado por una preparación seminal inadecuada, una infiltración insuficiente de células NK en la decidua, secreción inadecuada de HLA-G por parte del trofoblasto, hipersecreción de citocinas inflamatorias (polimorfismos de elevada producción), o producción elevada de factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), y otros factores.

Hoy se acepta ampliamente que la inflamación es un factor clave el parto humano normal y patológico. El parto se caracteriza por el flujo de células inflamatorias al útero y un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8) y síntesis de prostaglandinas, ambas vías reguladas por el factor de necrosis tumoral nuclear kappa B (NF-kB).

Se observan niveles elevados de IL-1, IL-6 y TNF-alfa en el líquido amniótico, y también expresión aumentada de IL-1 y 6 en el amnios, miometrio, corion, decidua y secreciones del cervico - vaginales.

El parto pretérmino es la principal causa de morbimortalidad perinatal (70%). Es un síndrome con múltiples e intrincados factores causales. Se estima que la infección y/o inflamación tienen un papel central. Se observa corioamniotitis en el 75% de los partos prematuros contra sólo 15% de partos a término.

La iniciación del fenómeno inflamatorio puede ser local o incluso sistémica (ej enfermedad periodontal); y luego desencadena la reacción inflamatoria a nivel uterino (materna y/o fetal).

Se cree que un gran responsable del parto prematuro es la invasión bacteriana de la membrana coriódica, esta liberan endotoxinas y exotoxinas, y activan la reacción inflamatoria, la síntesis de prostaglandinas y la quimiotaxis de neutrófilos que liberan metaloproteasas y otras enzimas. Las prostaglandinas estimulan las contracciones, mientras que las metaloproteasas debilitan las membranas, y remodelan el colágeno del cuello ablandándolo.

También, cuando el propio feto se infecta, produce citocinas, y aumento de la liberación de CRH hipotalámica y placentaria, que a su vez estimula la liberación de prostaglandinas.

La expresión sistémica fetal de estos fenómenos inflamatorios explican el origen de lesiones pulmonares y de la sustancia blanca del cerebro del neonato.

Las células NK no sólo afectan la invasión trofoblástica, sino también los cambios vasculares en el lecho placentario materno. Las células NK producen varias citocinas que están relacionadas a la angiogénesis y a la estabilidad vascular, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento placentario (PIGF), y angiopoyetina. ¿Qué es lo que permite que esta invasión trofoblástica esté profundamente controlada? Las células NK juegan un papel central nuevamente. Estas trabajan matando células o por producción de citocinas. Expresan receptores que pueden inhibir o estimular la función citotóxica; estos reconocen molécula HLA clase. En condiciones normales el trofoblasto expresa el HLA-G, que es importante para la activación de células NK uterinas, pero al ser monomórficas no puede desencadenar ningún tipo de respuesta específica.

Durante la preeclampsia se ven amplificadas una serie de fenómenos normales como la deportación de sincitiotrofoblasto, el ADN fetal libre en sangre materna y la apoptosis. Esto podría deberse a la mala adaptación inmune materno-fetal; varias citocinas (IL2, IFN γ , TNF) y los ligandos FAS-FAS, mediadores de apoptosis. Los monocitos y neutrófilos que se unen a las partículas de sincitiotrofoblasto aumentan su producción de TNF y IL12, y radicales superóxido. La ingestión de bajos niveles de células apoptóticas por parte de los macrófagos, aumenta la producción de citocinas anti inflamatorias. En cambio, cuando la apoptosis es excesiva, se activa una respuesta proinflamatoria. La IL12 derivada de los monocitos y macrófagos, son importantes en el desencadenamiento de las respuestas Th 1, como se ven en la preeclampsia. La IL12 es a su vez un estímulo potente para la liberación de IFN γ por parte de las células NK, el que a su vez facilita la liberación de IL12, generando un ciclo de retroalimentación, que podría explicar el rápido deterioro en muchas paciente

La mala adaptación inmune materno-fetal podría ser la causa principal de la placentación superficial. La deportación del sincitiotrofoblasto aumentada observada subsecuentemente podría activar una respuesta inflamatoria sistémica en las madres, posiblemente creando un estímulo antigénico y una señal de peligro que lleva a una respuesta Th1.

Simposio Salud Femenina y Anabólicos

BENEFICIOS DE LA REALIZACION DE ACTIVIDAD FISICA EN LA MUJER

DR. LUIS PARRILLA

La realización de actividad física reglada y en forma regular brinda importantes beneficios en el estado de salud de toda mujer que la practique.

El ejercicio físico produce una serie de modificaciones en distintos aparatos y sistemas de la economía que son fundamentales en la prevención y / o tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, obesidad , diabetes, osteoporosis, algunas neoplasias (mama, cuello uterino, colon)

permitiendo además alcanzar una mejor calidad de vida, modificaciones en el área física, las funciones cognitivas y las relaciones sociales.

La realización de actividad física regular produce modificaciones a nivel del aparato circulatorio, ya sea en las cavidades cardíacas, el endotelio, la circulación regional y general, el aparato respiratorio, la morfología corporal, el metabolismo de los grandes nutrientes, los sistemas energéticos, el aparato neuroendocrino, la musculatura esquelética, el aparato osteoarticular entre otros y son estos cambios los que podrán generar beneficios para quien practique ejercicio en la medida que este sea adecuadamente prescripto.

Hasta no hace mucho tiempo era común pensar que la mujer tenía limitaciones importantes para realizar determinadas actividades físicas y su participación deportiva quedaba restringida a aquellas disciplinas de baja intensidad, duración, con escaso requerimiento de fuerza y que tenían que ver sobre todo con determinadas destrezas (ej :danza, gimnasia).

En la actualidad se ha establecido que si bien la mujer no puede igualar al hombre en determinadas actividades sobre todo en las de mayor uso de la fuerza máxima debido a determinados factores regidos por las diferencias hormonales que diferencian a ambos sexos, los programas de entrenamiento y las posibilidades de prestación y mejoría son muy similares tanto para el hombre como para la mujer .

La prescripción de actividad física para una mujer deberá estar inevitablemente precedida de una adecuada evaluación de su aptitud psicofísica acorde a su edad, estado de salud previo, condición y aptitud física y a un establecimiento preciso de los objetivos a lograr a través del desarrollo de un plan de entrenamiento (actividades recreativas no competitivas, prevención o tratamiento de patologías, deporte competitivo, alto rendimiento, etc)

Esto nos permitirá establecer lo más adecuado para cada situación en particular y seguramente permitirá obtener los beneficios pretendidos.

Lamentablemente no siempre esto ocurre y nos encontramos en ese caso en que la realización de actividad física que no se adecúa a las variables expuestas previamente, puede llegar a ser perjudicial para la salud de la mujer que la practique generando lesiones por sobre-uso, trastornos alimentarios, alteraciones hormonales o reproductivas, psicológicas entre otras y muchas veces pueden llegar a generar secuelas irreversibles.

Es en este punto donde no debemos dejar de evaluar la influencia que el entorno (familia, compañeros, entrenadores, dirigentes et) puede ejercer sobre la mujer que realiza alguna actividad deportiva siendo la niñez y adolescencia los momentos en los que más pueden aparecer trastornos vinculados a la práctica deportiva.

Es fundamental poder reconocer estas situaciones para evitar que se produzcan o bien para corregirlas efectuando un trabajo multidisciplinario que incluya la educación como pilar de las acciones de prevención primaria de salud

Es necesario poder brindar una mayor igualdad de oportunidades para que la mujer pueda realizar actividad física ya sea desde un mayor posicionamiento a nivel gerencial, mejores instalaciones y una mejor comprensión de la fisiología femenina vinculada a la actividad física (incluyendo estados fisiológicos como el ciclo menstrual y el embarazo) .

ALTERACIONES ENDOCRINAS EN MUJERES POR SOBREENENTRENAMIENTO FISICO

DRA. INES DE LA PARRA

En los últimos años, se ha incrementado el número de mujeres que participan en actividades físicas, lo mismo el inicio precoz en infancia y pubertad. A raíz del aumento de la actividad deportiva se ha encontrado una relación casual entre la actividad atlética y la mayor incidencia de menarca retrasada y disfunciones menstruales.

Uno de los responsables que en el deporte no cumpla con los objetivos que fue implementando ha sido: una sociedad con modelos exitistas, padres en busca de trascendencia social y económica, docentes,

profesores y entrenadores en busca del reconocimiento de las instituciones que pertenecen, médicos que desconocen la problemática del deporte, factor individual de la persona, etc.

La incidencia de alteraciones menstruales, depende del nivel de competición y el tipo de actividad física y el nivel nutricional, oscilando la presencia de amenorrea entre un 79%-34% siendo la actividad física que mas afecta es a las maratonistas.

La **tríada de la mujer atlética** se caracteriza por: **amenorrea, alteración en la alimentación** y la presencia de **osteoporosis**, lo misma que la posibilidad de presentar un potencial riesgo de enfermedad cardiovascular prematura.

La alteración del eje hipotálamo hipofiso ovárico, depende del desbalance energético el cual no es compensado por la ingesta calórica, para una significativa energía expansiva, pudiendo estar afectados otros ejes hormonales

INADECUADA
INGESTA CALORICA
ENERGETICA

+ > ACTIVIDAD FISICA
(> GASTO ENERGETICO)

DEFICIENCIA

Por lo tanto el factor determinante principal de la amenorrea en estas mujeres sería la deficiencia nutricional y no el ejercicio físico por sí mismo.

El efecto cardiovascular del hipoestrogenismo crónico en atletas con amenorrea estaría dado por: alteración de la función endotelial, disminución de circulación de nitratos y nitritos, aumento peroxidación de los lípidos.

Disfunciones endocrinas que se caracteriza por la alteración de la frecuencia y amplitud de pulsos de LH, aumento de la secreción nocturna de melatonina, aumento de neuropéptido Y se ve en algunos atletas pero no en todos, hipoleptinemia, hipoprolactinemia (pero dentro de valores normales), disminución del nivel total y las fracciones libres de T4 y T3 en ausencia de alteraciones de TSH, hipoglucemia e hipoinsulinemia, disminución de GHBP y de IGF1/IGFBP1.

El descenso de IGF1, podría ser el mayor contribuidor de la osteopenia en amenorrea hipotalámica.

Los atletas que presentan asociado una anorexia nerviosa (AN) tienen, en comparación con AN sedentarias niveles más bajos de gonadotropinas, periodos más prolongados de amenorrea y un peso corporal mas alto al momento de la recuperación de los ciclos menstruales.

La severidad de la osteoporosis es mayor en pacientes cuya amenorrea comenzó durante la adolescencia y en aquellas con amenorrea muy prolongadas. Los huesos que soportan mayor magnitud del ejercicio se asocia a mayor incidencia de fracturas.

Es recomendable el equipo multidisciplinario para el tratamiento de estas pacientes.

Siendo importante la toma de conciencia de la paciente, familiares y profesores, de la relación de la disfunción endocrina con el sobreentrenamiento físico. Se aconseja cambios en los hábitos de comida, disminución del entrenamiento físico, incremento del peso corporal. Tratamiento con estrógeno/progesterona en amenorreas hipoestrogénicas y en casos de alteración de la masa ósea suplemento con calcio, vitamina D y K, no siendo recomendable los bi/iosfonatos en estas pacientes jóvenes.

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA AL USO DE FARMACOS

DRA. FABIANA SAYEGH

Se define como osteoporosis (OP) a la pérdida de densidad mineral ósea, con alteración de la microarquitectura y la consiguiente fragilidad ósea.

Osteoporosis primaria es aquella que se produce a partir de la menopausia, causada en un primer momento por el déficit estrogénico, y más avanzada la edad, por un conjunto de factores como el déficit de vitamina D, la menor absorción de calcio intestinal, el aumento de hormona paratiroidea, etc. En la menopausia inmediata, el nivel plasmático de estrogénos disminuye un 90%, siendo el principal responsable de la pérdida ósea. En un trabajo realizado en el hospital de Clínicas (Bagur; 2004) se ha demostrado que niveles bajos de estradiol protegen la masa ósea en mujeres menores de 65 años.

La osteoporosis secundaria es aquella en que se produce desmineralización ósea, causada por otras patologías, entre ellas el uso de fármacos.

Los tratamientos utilizados como adyuvancia en el cáncer de mama presentan efectos diferentes sobre la masa ósea. El tamoxifeno se ha estudiado por su acción de agonista parcial, mientras que los inhibidores de la aromatasa, tienen un fuerte impacto sobre la masa ósea.

En un estudio que comparó al tamoxifeno versus toremifeno (Matunen; 1998), se observó que la primer droga aumentaba la DMO al año de tratamiento (+ 2% en CLAP; + 1% en CF; + 5% en Wards), mientras que la segunda droga no presentaba cambios (-0,7% en CLAP; -0,3% en CF; -0,9% en Wards).

El exemestane es un inhibidor de la aromatasa que compite con la androstenediona por el sitio de unión. Al utilizarlo luego del uso de tamoxifeno, por dos años, pudo observarse incremento en el diagnóstico de osteoporosis ($p=0,023$) en el grupo que recibió el inhibidor de la aromatasa, en comparación con tamoxifeno sólo (Coombes; 2004). Al utilizarlo como primera línea en el cáncer de mama, se observó que la disminución de la DMO a nivel lumbar y femoral, fue superior al grupo placebo (significativo sólo para el cuello femoral; $P<0,05$) (Loning; 2005).

El anastrozole y el letrozole son inhibidores de la aromatasa no estroidales que ocasionan una reducción marcada del estradiol plasmático en mujeres postmenopáusicas. Su uso se asocia con un incremento de la osteoporosis.

El estudio ATAC comparó el anastrozole y el tamoxifeno solos o combinados en 308 pacientes. A los 2 años la masa ósea descendió con anastrozole (CLAP -4,1% y CF -3,9%), mientras que se incrementó con tamoxifeno (CLAP +2,2% y CF 1,2%). Al año se observó un aumento de remodelación ósea con anastrozole (NTX, +15%; bone ALP, +20%) y disminución con TX (NTX, -52%; bone ALP, -16%).

La prevención de pérdida de masa ósea en pacientes bajo tratamiento de cáncer de mama es prioritaria.

Se ha demostrado que el uso de bifosfonatos disminuye el riesgo de fractura (Brufky; 2006).

Todas las mujeres con cáncer de mama deben ser asesoradas del riesgo de padecer osteoporosis y estudiadas/ tratadas cuando sea apropiado (Mackey, 2005).

ADHERENCIA: EL OBJETIVO A ALCANZAR EN OSTEOPOROSIS

DRA. ZULEMA MAN

En una enfermedad cuyo tratamiento es a largo plazo se definen dos vertientes de igual jerarquía e importancia. Eficacia y Adherencia para lograr resultados terapéuticos óptimos.

En el caso de osteoporosis, la eficacia debe demostrarse con ensayos clínicos que lleven a la aprobación de una medicación por la FDA y por la EMEA (difieren ligeramente en sus exigencias) después del análisis exhaustivo de estudios adecuadamente randomizados y efectuados en un número adecuado generalmente muy elevado de pacientes. Para ello debe haber demostrado incremento de la Densidad Mineral Ósea siempre con calidad ósea normal y reducción adecuada de los marcadores de resorción ósea y/o incremento de los de formación. Debe haber evidenciado ser eficaz en reducir fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales, que esa eficacia sea temprana y permanente y que se trate de una droga segura y bien tolerada.

La otra vertiente es la adherencia al tratamiento. Si ya la droga ha demostrado su eficacia en el mundo ideal de la investigación clínica, habrá que valorar la adherencia que en el mundo real tienen las pacientes para realizar ese tratamiento a largo plazo.

Hay que definir entonces Adherencia: es la sumatoria del cumplimiento (compliance) y la persistencia (persistence). Cumplimiento: es la exactitud y regularidad con que se sigue un régimen terapéutico (es lo que en inglés se conoce como *compliance*; ambos vocablos derivan del latín *complere*, cumplir). Puede también denominarse Conformidad: que sería cuan bien sigue el paciente la dosificación de régimen de tratamiento / o de sus requisitos. Persistencia (persistence): Duración o tiempo en el que el paciente permanece o hace el tratamiento. Son casi sinónimos de persistencia porfía, insistencia, perseverancia.

La buena adherencia conduce a la disminución del riesgo de fractura y a la disminución del riesgo de hospitalización del paciente. Esto fue ampliamente estudiado en los pacientes que utilizaron bisfosfonatos. Aquellos que persisten con el régimen de bisfosfonatos durante un año presentaron una reducción del riesgo de fractura del 30%, lo que se expresó en un 20–30% de reducción del riesgo de hospitalización por fractura (Goettsch WG, et al. J Bone Miner Res, 2005).

Mientras que la adherencia subóptima con bisfosfonatos determina peores resultados finales (pobre descenso de los marcadores de resorción, bajo incremento de la masa ósea y mayor riesgo de fractura) y esto determina un continuo incremento del costo de la osteoporosis (Siris E, et al. Mayo Clin Proc. 2006) : 1.5 millones de fracturas osteoporóticas en USA en 2002 costaron \$17.5 mil millones (NOF, 2002).

Es decir que aún habiendo demostrado eficacia una droga, sino se tiene en cuenta la adherencia podemos decir que no habrá un resultado óptimo del tratamiento. Es por ello que se fueron buscando alternativas para lograr una mejor adherencia. En caso de las drogas anticatabólicas (la mayoría de las disponibles en el mercado son bisfosfonatos) se pasó de la dosis oral diaria (alendronato, risedronato e ibandronato) a la dosis semanal (alendronato y risedronato), luego a la dosis quincenal (dos días seguidos del risedronato), a la dosis mensual (ibandronato), a la trimestral (ibandronato inyectable intravenoso), a la semestral (en el caso del denosumab inyectable subcutáneo) y finalmente a la anual (zoledronato inyectable intravenoso). No se han aprobado aún esquemas “mas amigables” (solo se utilizan las dosis diarias) en el caso de las drogas anabólicas, con la salvedad que su indicación, en el caso de la PTH es por plazos mas cortos.

NUEVAS FRONTERAS TERAPEUTICAS EN OSTEOPOROSIS TIPO I

DR. WELLINGTON AGUIRRE S.

El sistema RANK/RANKL/OPG juega un papel fundamental en el control del remodelamiento óseo. El conocimiento de este mecanismo íntimo brinda la oportunidad para que a través de la manipulación bioquímica de sus elementos, se obtengan beneficios terapéuticos sobre la osteoporosis y otras enfermedades óseas. Al respecto en un estudio clínico de fase I se investigo el efecto de OPG recombinante en osteoporosis post

menopáusicas. Administrada por vía SC en diferentes dosis, demostró un efecto inhibitorio en la resorción, disminuyendo en el 80% algunos marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo, por lo que se consideró viable su investigación como antiresortivo. Sin embargo en otro estudio clínico de fase I en pacientes con mieloma múltiple o metástasis óseas y pese a su seguridad biológica, no demostró ser superior al pamidronato. Adicionalmente y dado su carácter proteico, permite la formación de anticuerpos que neutralizan su actividad, por estos hallazgos y el apareamiento de otros agentes con mejores expectativas, se ha detenido su investigación.

Se ha obtenido y se investiga un anticuerpo monoclonal con actividad antagonista sobre el RANKL (AMG162 o DENOSUMAB™[DS]). Este agente, conduce a la inhibición de todas las etapas del desarrollo y actividad del osteoclasto, limita su sobrevida, determinando finalmente inhibición de la resorción ósea, como se demuestra en varios estudios fase I y II. En estudios de fase III realizados en mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas que recibieron previamente quimioterapia y bisfosfonatos, la administración SC de este anticuerpo en forma mensual o trimestral determinó la disminución entre el 63 al 82% de N-telopéptido, sin inducir anticuerpos contra DS. Un reciente estudio clínico comparativo realizado en mujeres postmenopáusicas con DMO baja, determina al finalizar el seguimiento de 12 meses, que la administración de DS en diferentes dosis cada 3 o 6 meses conduce a un mayor ganancia de DMO en columna, cadera o antebrazo, que con alendronato en dosis estándar, adicionalmente se aprecia disminución de telopéptido C desde el tercer día de su administración, lo que reafirma su actividad antiresortiva. Los efectos adversos, la mayoría de origen digestivo, no fueron graves y aparentemente están en relación con la dosis administrada. Actualmente existen al menos 10 estudios clínicos con DS en osteoporosis postmenopáusica que investigan su efecto en el riesgo de fracturas y sobre la DMO comparativamente con alendronato.

Como terapias anabólicas se investigan agentes que inhiben el sclerostatin, proteína que se expresa exclusivamente en los osteocitos de superficie durante el remodelamiento óseo y actúa regulando la expresión del RANKL y OP en osteoblastos y tendría potenciales efectos anabólicos. También se ha iniciado la investigación y manipulación bioquímica de la familia de factores de crecimiento conocida como *Wnt*, los que han demostrado incrementar la diferenciación osteoblástica y la formación ósea. Sin duda en los próximos años contaremos con nuevos y novedosos agentes anabólicos, de más fácil administración y liberación, lo que permitirá una verdadera individualización en el tratamiento de la osteoporosis.

Controversia: Conceptos Modernos en Estimulación de Ovulación

HIPERESTIMULACION OVARICA CONTROLADA CON FSH Y LH

DR. GUSTAVO BOTTI

De acuerdo a la teoría de “dos células-dos gonadotropinas”, la LH ejerce su acción sobre las células de la teca induciendo los patrones enzimáticos para la síntesis de andrógenos. Sin embargo se han encontrado también receptores para la LH en las células de la granulosa en la fase folicular intermedia.

Pareciera entonces, que la LH actúa en ambas células, las de la teca y las de la granulosa.

La LH junto con la FSH inducen la producción local de inhibina B y factores de crecimiento (IGF I y II) que se expresan en las células de la granulosa y de la teca durante la foliculogénesis. Ambas gonadotropinas y el sistema autocrino-paracrino participan en el complejo mecanismo de crecimiento y selección folicular.

El hallazgo de que ambas gonadotropinas regulan la actividad de las células de la granulosa puede explicar la observación de que la FSH puede ser totalmente reemplazada por la LH una vez que las células de la granulosa expresen suficiente cantidad de receptores para la LH.