

CONFERENCIAS

EFFECTOS DE LOS ESTEROIDES SEXUALES EN LAS CELULAS ENDOTELIALES

ANDREA R. GENAZZANI AND TOMMASO SIMONCINI

Departamento de Medicina de la Reproducción y de la Edad Evolutiva, Universidad de Pisa, Italia

Las hormonas esteroideas dirigen la función de los órganos reproductivos y no-reproductivos, y entre estos la pared vascular. A este nivel, los estrógenos activan una rápida vasodilatación, producen efectos anti-inflamatorios, estimulan el crecimiento y la migración endotelial y protegen los vasos de la degeneración aterosclerótica. Basados en estas evidencias, parecería claro que los esteroides sexuales son potentes y refinados factores de regulación importantes para la supervivencia y el éxito evolucionario. El sistema cardiovascular es un target importante de los esteroides sexuales, y la falta de estas hormonas durante la vida, por ejemplo durante la amenorrea o luego de la menopausia, tiene un profundo impacto en la función del sistema cardiovascular. La menopausia puede representar un tiempo en la vida de la mujer cuando la administración de los esteroides sexuales podría resultar en una significativa protección de los vasos a largo tiempo, eventualmente disminuyendo el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Además, parece que esto podría ser limitado a una específica "ventana" terapéutica, que sigue el periodo de la transición menopáusica, y posiblemente solo para específicas preparaciones hormonales y el camino de administración.

EFFECT OF THYROID AUTOIMMUNITY IN THE PATHOGENESIS OF FEMALE INFERTILITY

ANDREA R. GENAZZANI^{1,2}, PAOLO G. ARTINI, SARA PINELLI¹, FRANCESCA PAPINI¹, GIOVANNA SIMI¹, OLGA MARIA DI BERARDINO¹, MARIA RUGGIERO¹ AND VITO CELA¹

¹Medical Doctor, ²Professor of Obstetrics and Gynecology

Infertility patients present a greater prevalence of thyroid autoimmunity than normal fertile patients.

There is also increasing evidence suggesting that spontaneous miscarriage is increased in women positive for thyroid peroxidase (TPO) and thyroglobulin (Tg) antibodies, regardless of their thyroid function status. Indeed, the sole presence of circulating anti-thyroid antibodies, in the absence of thyroid hormone abnormalities, seems to confer a 3-to 5-fold increase in miscarriage rate compared with TAI-negative women.

The presence of thyroid autoimmunity has also been related to recurrent embryo implantation failure, and anti-thyroid antibodies were suggested to be independent markers for the failure of assisted reproductive techniques. Mild thyroid failure in the very first phases of pregnancy has been indicated as a putative factor to explain early miscarriages in euthyroid women with thyroid autoimmunity. Some researchers have indeed hypothesized that the gonadotropin-induced increase in estradiol during in vitro fertilization (IVF) cycles causes thyroxin-binding-globulin production to increase. By consequence, the bioavailability of free thyroxin decreases, putting a 'strain on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis'. This would determine subclinical hypothyroidism at such a critical time, which in turn may play a role in the failure of the embryo implantation. However, the increase in miscarriages cannot always be explained by thyroid dysfunction alone. The higher rate of miscarriages observed in women with autoimmune thyroid disturbances may actually reflect an autoimmune phenomenon. Recent experimental data in animals have shown that the problem may lie in an interference on behalf of antithyroid antibodies with oocyte fertilization and embryo development. Indeed, active immunization of mice with human Tg resulted in the production of anti-Tg autoantibodies and pregnancy failure manifested by an increased fetal resorption rate. In a similar experimental mouse model of autoimmune thyroiditis, anti-TPO antibody positivity was associated with reduced fertility and litter size because of a higher incidence of fetal loss. Anti-TPO antibodies were actually evidenced on the embryo surface. Follicular fluid provides a very important microenvironment for the developing oocytes. The characteristics of the follicular fluid may play a determining role in oocyte quality and developmental potential.

In follicular fluid, one can find both products of granulosa and thecal cell metabolism and constituents of blood serum that cross the blood-follicle barrier.

In our study, there was no progression toward hypothyroidism during controlled ovarian hyperstimulation and during the luteal phase up in all women, with or without thyroid autoimmunity. In conclusion, although our data are preliminary, the demonstration of the presence of anti-thyroid antibodies in the

follicular milieu of ovulatory follicles in infertile women affected by thyroid autoimmunity calls for more studies. The presence of

anti-thyroid antibodies in ovarian follicles, in our study, is associated with lower oocyte fertilization, grade A embryos rate. Euthyroid women with thyroid autoimmunity unlikely become hypothyroid during controlled ovarian hyperstimulation and the early implantation phase. From a practical point of view, ICSI may be the preferred assisted reproductive method in infertile women with thyroid autoimmunity; however, this finding must be confirmed through randomized controlled studies.

INSIGHTS OF THE USE OF INOSITOL AND METFORMIN AS ACTUAL TREATMENT OF INSULIN RESISTANCE IN PCOS

GENAZZANI AD, RICCHIERI F, PRATI A, CAMPEDELLI A, RATTIGHIERI E, FARINETTI A*, BOSCO G, DESPINI G, CHIERCHIA E, SANTAGNI S

Department of Obstetrics and Gynecology, Gynecological Endocrinology Center,*Department of General Surgery, University of Modena and Reggio Emilia, Italy

Introduction

Polycystic ovary syndrome occurs in as many as 8–10% of women of reproductive age^[1], with onset manifesting as early as puberty^[2]. From the very beginning, diagnostic criteria proposed by the NIH for PCOS were the presence of hyperandrogenism and chronic anovulation with clear exclusion of related ovulatory or other androgen excess disorders (i.e., hyperprolactinemia, thyroid diseases, androgen-secreting tumors and adrenal dysfunction/hyperplasia)^[3]. These criteria did not include the presence of polycystic ovaries at ultrasound examination because it was observed that polycystic ovaries could also be present in healthy eumenorrheic women^[4]. A few years later, during the European Society of Human reproduction and Embryology (ESHRE)/American Society for reproductive Medicine (ASRM) conference, the diagnostic criteria were expanded and PCOS was considered as present when at least two of three features were diagnosed: oligo or anovulation, clinical/ biochemical hyperandrogenism and polycystic ovaries as assessed by ultrasound examination^[4]. This evolution was relevant because it permitted the inclusion of women with PCOS who were excluded by previous NIH criteria^[3]: those with polycystic ovaries affected by hyperandrogenism and ovulatory cycles, or chronic anovulation and normal androgen levels.

More recently, the Androgen Excess and PCOS Society indicated that PCOS should always be considered an androgen excess disorder and concluded that PCOS was, above all, a disorder of androgen biosynthesis, utilization and/or metabolism in women^[5].

Despite the diagnostic criteria, PCOS is still an unclear disease in terms of pathogenesis, both genetic and environmental factors may contribute to the onset of PCOS features^[6,7]. On such genetic predisposition, environmental factors may play a key role, such as peculiar lifestyle, types of food, living conditions and also the impact during the intrauterine growth^[7].

Endocrine profile of PCOS patients

Polycystic ovary syndrome is characterized by increased ovarian and adrenal androgens, increased luteinizing hormone (LH) levels, high estrogen levels (especially estrone) due to extraglandular conversion from androgens, lower levels of sex hormone-binding globulin (SHBG) and higher levels of insulin, the latter often in presence of overweight or obesity. Hyperandrogenism is a key feature of the syndrome, although it is not constant^[8]. It is mainly of ovarian origin with an adrenal contribution, since a certain percentage of PCOS patients might show a mild steroidogenetic defect in adrenal glands (such as for 21-hydroxylase) or just a higher adrenal hyperactivation due to stress^[9]. Androstenedione and testosterone are the best markers of ovarian androgen secretion, while dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) is the best marker of adrenal secretion. Most testosterone is derived from peripheral conversion of androstenedione and from direct ovarian production. Dysregulation of cytochrome p450c17, the androgen-forming enzyme in both the adrenal glands and the ovaries, is the central pathogenic mechanism underlying hyperandrogenism in PCOS^[10,11]. Additionally, estrone plasma levels, a weak estrogen with

biological activity 100times less than estradiol, are increased as a result of peripheral conversion of androstenedione by aromatase activity. All this results in a chronic hyperestrogenic state with the reversal of the estrone:estradiol ratio that might predispose to endometrial proliferation and to a possible increased risk for endometrial cancer [11,12].

Normally, less than 3% of testosterone circulates as unbound in the serum. In fact, most circulating androgens are bound to SHBG, thus being biologically inactive. The presence of hyperandrogenism reduces the hepatic synthesis of SHBG and lead to a relative excess of free circulating androgens. In PCOS, hirsutism usually occurs with decreased SHBG levels and obesity [13,14].

A great percentage of PCOS patients show overweight up to severe obesity, and typically any excess of weight can induce a reduction of peripheral tissues sensitivity to insulin, thus inducing the compensatory hyperinsulinism. It is relevant to say that hyperinsulinemia may be central to the pathogenesis of the syndrome in many cases, because it can induce higher ovarian androgen production and anovulation [15,16], sustained also by the abnormal LH secretion, with a higher frequency of menstrual abnormalities than in normoinsulinemic women with PCOS [17,18]. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia are metabolic disturbances easily observable in at least 45–65% of PCOS patients, and frequently appear to be related to excessive serine phosphorylation of the insulin receptor [10,19].

Metabolism and PCOS

In PCOS patients, there is an increased risk of developing Type 2 diabetes and coronary heart disease (CHD) [20–21]. Such risk has also been demonstrated to be higher in postmenopausal women, previously demonstrated to be PCOS during fertile life [22,23]. PCOS has been reported to have an increased risk of metabolic syndrome (MS), which refers to a clustering within the same individual of hyperinsulinemia, mild-to-severe glucose intolerance, dislipidemia and hypertension, and an increased risk for cardiovascular disease (CVD) and diabetes [24–25].

In 2006, the International Diabetes Federation defined the features of the MS, and defined central obesity as present when the waist circumference is above 80 cm; in European women, this was considered as a necessary prerequisite risk factor for the diagnosis of MS [26]. However, it is of great relevance to point out that although the MS has been identified for more than 80 years, only in these last years has controversy about its definition emerged [24].

The risk factors for MS are: waist circumference is over 80 cm, elevated triglycerides (≥ 1.7 mmol/l), reduced HDL (< 1.29 mmol/l in women), specific treatment for lipid abnormalities, elevated blood pressure (systolic ≥ 130 mmHg or diastolic ≥ 85 mmHg), specific treatment or precedent diagnosis of hypertension, fasting plasma glucose at least 5.6 mmol/l, previous diagnosis of Type 2 diabetes mellitus.

The prevalence of MS in polycystic women is approximately 40–45% [27], and the main predictor factors are the elevated free serum testosterone and reduced serum SHBG level [28]. The association of MS with PCOS appears to be particularly strong in those PCOS women who are young (< 30 years) and overweight or obese (BMI > 27 kg/m²) [29].

Women with PCOS have lower HDL levels, higher LDL:HDL ratios and higher triglyceride levels than healthy eumenorrheic women [30]. All these are inductors of subclinical atherosclerosis as demonstrated by the increased thickness of the carotid intima media and by the higher endothelial dysfunction observed in PCOS patients [31,32], probably related to the insulin resistance and/or to the higher free testosterone plasma level [33,34].

Indeed, several studies reported an increased risk factor profile for cardiovascular disease in women with PCOS [35]. It is of great relevance the fact that women with PCOS have an increased risk for impaired glucose tolerance and Type 2 diabetes mellitus [36,37], with a tendency to an early development of glucose intolerance state [38,39]. In fact, the decrease of insulin sensitivity in PCOS women appears to be quite similar to that observed in patients with Type 2 diabetes mellitus and to be relatively independent from obesity, fat distribution and lean body mass [40]. On the other hand, there is strong evidence that obesity, particularly the abdominal phenotype, represents an important independent risk factor for glucose intolerance in PCOS women [37].

Rationale of metformin use in PCOS women

The logic for the use of insulin sensitizer drugs, such as metformin, to treat patients with PCOS is the fact that 45–65% of PCOS patients have been demonstrated to have insulin resistance and a compensatory hyperinsulinemia that negatively affect ovarian function in terms of steroid biosynthesis and follicular recruitment and

maturation ^[6-41,42]. Obviously, when insulin resistance is present independently from obesity, whatever the weight gain that might occur, it certainly exaggerates insulin resistance and more severely alters the glucose metabolism and, later on, the hormonal profile.

Excess insulin increases androgen concentrations blocking follicular maturation and increasing cytochrome P450c17a activity, a key enzyme in the synthesis of both ovarian and adrenal androgens ^[6,38]. This situation typically increases 17-hydroxyprogesterone (17OHP), androstenedione and testosterone plasma levels. The excess of intraovarian androgens negatively modulates follicular function and ovarian activity, thus inducing the typical stromal hypertrophy and maintaining ovarian atresia and anovulation ^[6,43].

When abnormal insulin sensitivity is diagnosed, the use of metformin might be suggested ^[6,44]. Metformin reduces hepatic glucose production from 9 to 30% and on peripheral tissues, such as muscle cells and adipocytes, and acts by increasing glucose uptake through the glucose transport system.

Metformin positively acts on hormonal PCOS abnormalities through a direct and/or indirect action on steroidogenesis ^[6]. In fact, the recovery of normal ovulatory function is probably due to the direct modulation of metformin on the ovarian tissues and to the metformin-induced normalization of the ovarian steroidogenesis (lowering androgen production), thus determining the normal feedback on pituitary, lowering LH secretion and LH pulse characteristics ^[45,46]. Metformin improves steroidogenesis not only at the ovarian, but also at the adrenal level, since insulin plays specific modulatory roles on these two distinct endocrine glands that have the same enzymatic pathways ^[47,48]. In fact, it has been demonstrated that metformin administration ameliorates adrenal enzyme activities in PCOS patients ^[49].

A recent meta-analysis of the published studies demonstrated that the use of insulin sensitizers do not reduce hyperandrogenism better than oral contraceptives ^[50], but as recently reported, the typology of PCOS to be treated is of great relevance, since only when insulin sensitivity is abnormal metformin shows a greater efficacy on all the PCOS features, including hyperandrogenism ^[46]. Obviously, it cannot be excluded that other metabolically active hormones (e.g., leptin, resistin, adiponectin and ghrelin) are positively activated by metformin administration and thus participate in the improvement of the reproductive function at the hypothalamus–pituitary–ovarian level ^[51]. However we have to remember that metformin effectiveness on reproductive and on metabolic parameters is mainly exerted in association with a reduction of circulating insulin levels, thus supporting the hypothesis that a high insulin level is one of the main effectors/modulators of the clinical and endocrine dysfunctions of PCOS ^[6,12].

Inositol integrative administration

In the last decade a higher attention has been given to the role of inositol-phosphoglycan (IPG) mediators of insulin action ^(54, 55, 56, 57, 58) and growing evidences suggest that a deficiency of D-chiro-inositol (DCI) containing IPG might be at the basis of insulin resistance, frequent in PCOS patients. Recent papers reported that PCOS patients have abnormally high urinary clearance of DCI ⁽⁵⁹⁾ and that metformin administration in obese PCOS patients improves the release of DCI-IPG mediator ⁽⁶⁰⁾.

Recently more clinical emphasis has been given to the use of inositol, both as Myo-inositol (MYO) ^(57, 61, 62) or DCI ⁽⁶³⁾, keeping in mind that a precise relationship exists between MYO and DCI. In fact DCI is synthesized by an epimerase that converts MYO into DCI and, depending on the specific needs of the two molecules, each tissue has a typical conversion rate ^(64, 65). Considering that ovaries never become insulin resistant ⁽⁶⁶⁻⁵³⁾ and being MYO administration able to induce regular menses in both lean and obese hyperinsulinemic PCOS patients ^(57, 67, 68), a possible modulatory role of MYO on the insulin-mediated endocrine effects has been hypothesized ⁽⁵⁷⁾. Infact recent studies suggest that some abnormalaction of insulin might be dependent from inositolphosphoglycan (IPG) mediators of insulin action and suggest that a deficiency in a specific D-chiro-inositol (DCI)-containing inositolphosphoglycan may underlie insulin resistance, similarly to type 2 diabetes. DCI administration has been demonstrated to reduce insulin resistance both in lean and obese PCOS patients improving ovarian function and decreasing hyperandrogenism ^[56, 69]. Such studies have suggested the putativepresence of a defect in the insulin-signaling pathway in which DCI-PG is the mediator of insulin action, thus contributing to the pathophysiology of the insulin resistance of PCOS ^[59]. Besides DCI, Myo-Inositol (MYO), has been reported to be greatly correlated to ovarian function ^[70] and oocyte quality in patients undergoing IVF procedures, independently from circulating plasma levels ^[71]. Such data support a specific role also for MYO on gonadotropin-induced ovarian function ^[72, 73] though not confirmed by others ^[59].

Indeed MYO administration has been demonstrated to modulate insulin sensitivity in overweight PCOS patients improving all hormonal parameters and improving insulin sensitivity⁽⁵⁷⁾. The daily dosage was 2 gr, taken during the morning. Such treatment has been reported to be effective in hyperinsulinemic obese PCOS with fasting insulin levels above 12 mU/ml⁽⁷³⁾. Such insulin level seemed to be a putative cut off that suggests when MYO administration might give higher chances of success not only on hormonal parameters but also on hyperinsulinemia and insulin sensitivity⁽⁷³⁾.

In conclusion PCOS is a quite complex syndrome and it cannot be considered as “an easy to treat” disease. PCOS needs a precise clinical screening that might give suggestions on what hormonal and metabolic parameters need to be treated. Recent data clearly indicate that hormonal and metabolic aspects are tightly related and the therapeutical approach for PCOS patients need to consider these two aspects together. Metformin as well as inositol integrative administration might be easily used to solve the metabolic aspects of PCOS impairments. Life style as well as hormonal treatments have to be considered relevant therapeutic tools similarly to insulin sensitizer drugs.

References

1. Carmina E, Lobo RA: Polycystic ovary syndrome: arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 1897–1899 (1999).
2. Zborowski JV, Cauley JA, Talbott EO et al.: Bone mineral density, androgens, and the polycystic ovary: the complex and controversial issue of androgenic influence in female bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 3496–3506 (2000).
3. Zawadzki JK, Dunaif A: Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: *Polycystic Ovary Syndrome*. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (Eds). Blackwell, MA, USA, 337–384 (1992).
4. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S: Polycystic ovaries—a common finding in normal women. *Lancet* 1, 870–872 (1988).
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al.; Androgen Excess Society: Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 4237–4245 (2006).
6. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F: Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr. Rev.* 30, 1–50 (2009).
7. Deligeoroglou E, Kouskouti C, Christopoulos P: The role of genes in the polycystic ovary syndrome: predisposition and mechanism. *Gynecol. Endocrinol.* 25, 603–609 (2009).
8. Hirschberg AL: Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications. *Womens Health* 5, 529–540 (2009).
9. Genazzani AD, Petraglia F, Pianazzi F, Volpogni C, Genazzani AR: The concomitant release of androstenedione with cortisol and luteinizing hormone pulsatile releases distinguishes adrenal from ovarian hyperandrogenism. *Gynecol. Endocrinol.* 7, 33–41 (1993).
10. Vrbikova J, Hainer V: Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obes. Facts* 2, 26–35 (2009).
11. Novak ER, Goldberg B, Jones GS, O’Toole RV: Enzyme histochemistry of the menopausal ovary associated with normal and abnormal endometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 93, 669–682 (1965).
12. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S: Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod. Biomed. Online* 19, 398–405 (2009).
13. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, et al.: The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 5925–5933 (2001).
14. Plouffe L Jr: Disorders of excessive hair growth in the adolescent. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 27, 79–99 (2000).
15. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A: Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70, 699–704 (1990).
16. Barbieri RL: The role of adipose tissue and hyperinsulinemia in the development of hyperandrogenism in women. In: *Adipose Tissue and Reproduction*. Karger, Basel, 42–57 (1990).
17. Conway GS, Jacobs HS, Holly JM, Wass JA: Effects of LH, insulin, insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor small binding protein I in the polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.* 33, 593–603 (1990).
18. Conway GS, Honours JW, Jacobs HS: Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin. Endocrinol.* 30, 459–470 (1989).
19. Dunaif A, Givens JR, Haseltine F et al.: *The Polycystic Ovary Syndrome*. Blackwell Scientific, MA, USA (1992).
20. Mattsson LA, Gullberg G, Hamberger L, Samsioe G, Silverstolpe G: Lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: possible implications for an increased risk of coronary heart disease. *Fertil. Steril.* 42, 579–584 (1984).
21. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ: Cardiovascular actions of insulin. *Endocr. Rev.* 28, 463–491 (2007).
22. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R et al.: Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 1276–1284 (2008).

23. Carmina E: Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climacteric* 12(Suppl. 1), 22–25 (2009).
24. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 375(9710), 181–183 (2010).
25. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL et al.: The metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 29, 777–822 (2008).
26. The International Diabetes Federation consensus worldwide definition of the metabolic syndrome www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
27. Glueck CJ, Papanna R, Wang P: Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 52, 908–915 (2003).
28. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 90, 1929–1935 (2005).
29. Dockras A, Bochner M, Holinrake E: Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet. Gynecol.* 106, 131–137 (2005).
30. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB: Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 61, 946–951 (1985).
31. Guzick DS, Talbott EO, Sutton Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK: Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case–control study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 174, 1224–1229 (1996).
32. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsburg KE: Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20, 2414–2421 (2000).
33. Luscher TF, Richard V, Tshudi M, Yang ZH, Boulanger C: Endothelial control of vascular tone in large and small coronary arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 15, 519–527 (1990).
34. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC: Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 81, 491–497 (1990).
35. Legro RS: Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr. Rev.* 24, 302–312 (2003).
36. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J: Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 22, 141–146 (1999).
37. Palomba S, Russo T, Orio F Jr et al.: Uterine effects of metformin administration in anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 21, 457–465 (2006).
38. Dunaif A: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implication for pathogenesis. *Endocr. Rev.* 18, 774–800 (1997).
39. Lillioja S, Mott D, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 329, 1988–1992 (1993).
40. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ: Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 43, 647–654 (1994).
41. Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F: Insulin sensitizing agents and reproductive function in polycystic ovary syndrome patients. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 20, 364–373 (2008).
42. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A: Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 38, 1165–1174 (1989).
43. Hsueh AJ, Billig H, Tsafirri A: Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. *Endocr. Rev.* 15, 707–724 (1994).
44. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ: Insulin sensitizing drugs or weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Updat.* 15, 57–68 (2009).
45. Genazzani AD, Battaglia C, Malavasi B, Strucchi C, Tortolani F, Gamba O: Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 81, 114–119 (2004).
46. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Baraldi E, Casarosa E, Jasonni VM: Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecol. Endocrinol.* 23, 146–152 (2007).
47. Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N. Engl. J. Med.* 334, 574–579 (1996).
48. La Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V: Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 72, 985–989 (1999).
49. Patel K, Coffler MS, Dahan MH et al.: Increased luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome is unaltered by prolonged insulin infusion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 5456–5461 (2003).
50. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN et al.: Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 1135–1142 (2008).
51. Budak E, Fernández Sánchez M, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A: Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3–36 with the reproductive system. *Fertil. Steril.* 85, 1563–1581 (2006).

52. Doi SA: Neuroendocrine dysfunction in PCOS: a critique of recent reviews. *Clin. Med. Res.* 2008 6: 47–53.
53. Rice S, Christoforidis N, Gadd C et al.: Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum. Reprod.* 20, 373–381 (2005).
54. Romero G, Larner J. Insulin mediators and the mechanism of insulin action. *Adv Pharmacol* 1993;24:21–50.
55. Saltiel AR. Second messengers of insulin action. *Diabetes Care* 1990;13:244–256.
56. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1314–1320.
57. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 139-144
58. Baillargeon JP, Nestler JE, Ostlund RE, Apridonize T, Diamanti-Kandarakis E. Greek hyperinsulinemic women, with or without polycystic ovary syndrome, display altered inositols metabolism. *Hum reprod* 2008; 23: 1439-1446
59. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE, Apridonize T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered D-Chiro-Inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:300–305.
60. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Apridonize T, He N, Nestler JE. Metformin therapy increases insulin-stimulated release of D-chiroinositol-containing inositolphosphoglycan mediator in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:242–249
61. Morgante G, Orvieto R, Di Sabatino A, Musacchio MC, De Leo V. The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. *Fertil Steril* 2011; 95:2642-2644
62. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon J-P, Fusi F, Occhi F, deSantis L. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 1750-1754
63. Galazis N, Galazi M, Atiomo W. D-Chiro-inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 256–262
64. Larner J. D-chiro-Inositol—its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res* 2002;3:47–60.
65. Sun TH, Heimark DB, Nguyen T, Nadler JL, Larner J. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myoinositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293:1092–8.
66. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res* 2007;68:209–17
67. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11:347–54.
68. Zacche MM, Caputo L, Filippis S, Zacche G, Dindelli M, Ferrari A. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:508–13.
69. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, Nestler JE. Effects of D-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2002;8:417–423.
70. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003;7:151–159.
71. Chiu TTY, Rogers MS, Law ELK, Briton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod* 2002;6:1591–1596.
72. Chiu TTY, Rogers MS, Briton-Jones C, Haines C. Effects of myo-inositol in the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocyte. *HumReprod* 2003;18:408–416.
73. Genazzani AD, Ricchieri F, Prati A, Santagni S, Chierchia E, Rattighieri E, Campedelli A, Simoncini T, Artini PG. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese PCOS patients. *Gynecol Endocrinol* 2012, in press

THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME(PCOS) IN ADOLESCENCE

PROF. VINCENZINA BRUNI, ITALY

There is no general agreement about the diagnosis of PCOS in adolescence, but probably they differ from those used for women of reproductive age. A discussion about the diagnostic criteria (specially the endocrine markers and the definition of ovarian features) and the signs of dysmetabolism specific for this age group is necessary. Data about the natural history of the syndrome are the ground for discussion of therapeutic options. The reduction of the clinical signs of hyperandrogenism is mandatory in this age group, but the counseling about life style and, if necessary, a specific action on insulin sensitivity can exert a significant preventive impact on future health.

CHANGEMENTS IN NEUROENDOCRINE SIGNS IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN PUBERTY

PROF. VINCENZINA BRUNI, ITALY

Pubertal development is an unique paradigm for the understanding of the neuroendocrine regulatory mechanism linking peripheral signs of energy status to central pathways related to feeding and reproduction. Two sets of genes are involved: those coordinating the secretory activity of GnRH neurons and those related to growth pattern. From the endocrine point of view, a map of the hormones involved in the cross talk between fat and gastrointestinal tract and neuronal and glial networks activating and synchronizing GNRH release can now be traced.

HORMONAL TREATMENT IN DISTURBANCES OF BONE METABOLISM IN ADOLESCENTS

PROF. VINCENZINA BRUNI, ITALY

The physicians caring for adolescents play an integral role in early identification of menstrual disorders related to energy deficiency (eating disorders, athletes, chronic diseases) or to primary ovarian insufficiency (hypogonadotropic hypogonadism) and their repercussions on bone mass. Considering that low estrogen levels have a strong impact on bone resorption and low metabolic status impairs bone formation, the definition of the degree of body adaptation mechanisms in the single subject is of paramount importance for therapeutical strategies. The possible effect of hormone replacement therapy, recombinant human IGF-1, vitamin D and calcium supplementation in different clinical presentations are discussed.

FOP - Terapia hormonal de reemplazo: Inicio – duración – esquemas.

FRANCISCO QUEREDA SEGUÍ

Profesor titular/Jefe de Sección de Ginecología

Universidad Miguel Hernández/Hospital Universitario de San Juan de Alicante

Instituto de Ginecología PAA

Introducción

El término Fallo Ovárico Precoz (FOP) se refiere al cese de la función ovárica (reproductiva y endocrinológica) en una paciente de edad inferior a 40 años, y supone el fracaso de las dos funciones del ovario –reproductiva y endocrina- con la consecuente esterilidad y el déficit hormonal de estrógenos, progesterona y en menor medida de andrógenos. En la gran mayoría de los casos se produce por agotamiento folicular (menopausia precoz verdadera) y, aunque existen otras etiologías (síndrome de insensibilidad ovárica), para la cuestión que nos ocupa no supone diferencia por lo que los consideraremos conjuntamente.

En realidad, el FOP es un adelanto de la menopausia en el que todos los fenómenos clínicos y endocrinológicos que acontecen en la perimenopausia y postmenopausia normal suceden igualmente. Además, los problemas de la menopausia precoz no son específicos por producirse ésta antes de los 40 años por lo que, desde el punto de vista endocrinológico, podríamos introducir otro término como la menopausia temprana para referirnos a los casos en los que el FOP (menopausia) se produce antes de la edad promedio (50 años) y especialmente antes de los 45 años de edad.

En las pacientes con FOP, el deseo reproductivo únicamente se puede resolver en la actualidad mediante la donación de ovocitos, pero el déficit hormonal se puede suplir perfectamente mediante la reposición de las hormonas deficitarias con tratamiento hormonal de reemplazo (THR), con lo que podría parecer problema resuelto. No obstante, en contra de lo que cabría pensar, la prescripción y persistencia de la mujer en el tratamiento hormonal de reemplazo plantea diversas incógnitas y no pocas dificultades, especialmente en la coyuntura actual en la que la sociedad ha captado de modo sesgado la información obtenida de ciertos ensayos clínicos respecto al balance riesgo-

beneficio en general, y se ha sacado de contexto y extrapolado injustificadamente la información hasta provocar planteamientos absurdos, sostenidos incluso por muchos médicos y ciertos organismos.

El resultado de todo esto es un perjuicio innegable para las mujeres que dejan de beneficiarse por su propio temor, por la falta de asesoramiento adecuado, e incluso por la suspensión injustificada de tratamientos por profesionales.

Por ello parece pertinente y de actualidad revisar las evidencias de aspectos como las consecuencias del FOP, los beneficios del THR, los riesgos del mismo, las opciones terapéuticas ... y trataremos de contestar las clásicas preguntas al respecto: ¿a quién, con qué, cómo y hasta cuándo tratar?. Finalmente, describiremos los problemas y dificultades más frecuentes desde un punto de vista práctico.

Repercusiones del FOP.

El FOP se caracteriza por amenorrea secundaria que se asocia a hipoestrogenismo con hipergonadotropinemia. Habitualmente aparece un síndrome climatérico completo, con sofocaciones, sudoración nocturna, sequedad vaginal, etc., aunque puede presentarse parcialmente o, más raramente, carecer la paciente de sintomatología excepto la amenorrea ⁽¹⁾. Como en la postmenopausia normal, además de las repercusiones sintomáticas del déficit hormonal, tras el FOP se acelera el ritmo de pérdida ósea y de deterioro en diferentes tejidos y estas consecuencias hacen que la menopausia precoz y en menor medida también la temprana sean un factor de riesgo de primer orden para osteoporosis y fracturas, enfermedad cardiovascular, y mayor precocidad en cambios asociados con el envejecimiento en otros órganos, que se irán poniendo de manifiesto en las siguientes décadas (especialmente a partir de la segunda y tercera de producida la menopausia) ⁽²⁾, y ello junto al mantenimiento de la calidad de vida justifica el tratamiento sustitutivo en ausencia de contraindicación en estas pacientes como luego veremos ⁽³⁾.

Estudio diagnóstico y diagnóstico diferencial

Ante amenorrea secundaria en una mujer de menos de 40 años, eventualmente acompañada de síndrome climatérico, conviene considerar la historia clínica y menstrual previa, el fenotipo y descartar hiperprolactinemia, pero la confirmación endocrinológica del fallo ovárico es sencilla y se basa en la demostración de hipoestrogenismo hipergonadotrópico. Sin embargo, diagnosticar que el FOP es permanente, y por lo tanto que la menopausia ya se ha producido, es más difícil (tal y como sucede en la mujer de la edad típica de la menopausia). Y es relativamente frecuente en estos casos detectar el fallo ovárico en situación de perimenopausia (estradiol bajo o normal con gonadotropinas elevadas pero no mucho, con FSH claramente superior a LH), y entonces, el pronóstico de la duración de la perimenopausia y de su evolución es poco fiable con los medios actuales, aunque quizás la hormona antimülleriana pueda ayudar en este sentido.

Con cierta frecuencia se han hecho sinónimos el término FOP y menopausia precoz, pero la **menopausia precoz verdadera** es el FOP que acontece de modo superponible a la menopausia normal, y a diferencia de lo anterior, en el **Síndrome de insensibilidad ovárica** (SIO) a pesar del FOP existen folículos primordiales o incluso en diferentes estadios madurativos iniciales, y su etiología (Tabla 1) mal conocida se relaciona con fenómenos de autoinmunidad ⁽⁴⁾ o alteraciones en el receptor de gonadotropinas o en su interacción con la FSH, aunque pocas veces es demostrable (idiopáticas). La única diferencia endocrinológica entre ambos es que en el SIO, cierta función ovárica puede acontecer de modo imprevisible, irregularmente, pero en general insuficientemente.

Decisiones terapéuticas

El THR ha demostrado evitar o resolver el síndrome climatérico y prevenir, detener o enlentecer la progresión de las enfermedades o patologías crónicas y evolutivas relacionadas con el déficit estrogénico. Por ello, salvo en los poco frecuentes casos de contraindicación para la THR (básicamente cáncer hormonodependiente, hepatopatía activa o trombofilia), a la luz de las evidencias de las repercusiones y de la eficacia y riesgos del THR, debemos considerar que el THR está indicado en todas las mujeres con FOP o "temprano" ⁽⁵⁾, pues en ese contexto, de modo general los beneficios superan a los riesgos independientemente de la presencia o no de síntomas climatéricos ^(6,7). Y la privación de este tratamiento a la mujer tiene riesgos inaceptables sobre los que debería ser informada, aunque existan alternativas terapéuticas para las patologías que aumentan su prevalencia tras la menopausia.

En la mujer de menos de 50 años y más claramente cuanto más joven, independientemente de la presencia o no de síntomas climatéricos, y la elección de la dosis, la pauta o la vía de administración no es diferente de la de

otros ámbitos de prescripción de THS; si bien con tendencia a dosis estándar y no más bajas, pues la dosis estándar suele provocar concentraciones de estradiol similares a un día 5º-8º del ciclo. La recomendación sobre la duración del tratamiento será la que sea precisa para llegar con impregnación estrogénica hasta la edad habitual de la menopausia, e incluso entonces valorar si continuar en función del perfil de riesgo beneficio y/o en caso de síntomas si suspende el tratamiento, tal y como se aconseja en la mujer con edad de menopausia normal. Diversos estudios han mostrado como los riesgos del THR son menores que los de la propia función ovárica (aproximadamente la mitad de impacto en el riesgo de cáncer de mama), y por ello no debería considerarse factor de riesgo haber llevado THR de la duración que sea antes de los 50-55 años.

Desde un punto de vista práctico, podemos además agrupar diferentes tipos de pacientes según el momento evolutivo en que detectemos el FOP:

- FOP en situación de perimenopausia

Se trata entonces de una perimenopausia precoz y los problemas son los mismos que en la perimenopausia normal sólo que más temprano. Si se necesita contracepción, la anticoncepción hormonal puede ser una solución para este fin y para la restitución hormonal^(8, 9). Si la anticoncepción está cubierta, puede recurrirse al empleo de gestágenos en segunda mitad de ciclo, lo que contribuirá a evitar retrasos menstruales y contrarrestará el frecuente hiperestrogenismo, junto con la ventaja de poner de manifiesto cuando el fallo ovárico se acentúe (amenorrea a pesar de gestágeno). Otra opción, especialmente si existen síntomas de hipoestrogenismo, será comenzar con THS con las cuestiones específicas de la terapia hormonal durante la transición perimenopáusica, como metrorragias fuera de fase cuando se recupera la función y por otro lado no saber cuándo se produce el fallo definitivo.

- FOP secundario o en presencia de contraindicaciones relativas

Patologías hormonodependientes como la endometriosis y los miomas se consideran contraindicaciones relativas para el THR, pero en realidad su riesgo de recidiva o persistencia según el caso son identificables y controlables generalmente con la suspensión del THR, y no deberían ser motivo general para no utilizarlo en mujeres con FOP. Sin embargo, en el caso del FOP secundario a quimioterapia o radioterapia, la indicación de THR dependerá de la hormonodependencia o no de la enfermedad, del pronóstico de la misma, de la afectación de la calidad de vida por el FOP, y de la respuesta a posibles terapias alternativas, siempre con decisión informada y compartida con la paciente.

Conclusiones

La mujer con FOP o con menopausia temprana suelen padecer afectación de su calidad de vida pero en cualquier caso, tienen un incremento de riesgo de enfermedades crónicas, invalidantes o de riesgo vital que aparecen clínicamente décadas después. El THR puede evitarlas con un buen balance riesgo – beneficio en la mayoría de los casos, y debe ofrecerse siempre con una correcta información y durante los años que sean precisos para mantener impregnación estrogénica hasta al menos la edad de la menopausia normal. La excepción son los raros casos de contraindicación para el THR.

Bibliografía

1. Schover LR. Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. *J Clin Oncol*. [Review]. 2008 Feb 10;26(5):753-8.
2. Antonicelli R, Olivieri F, Morichi V, Urbani E, Mais V. Prevention of cardiovascular events in early menopause: a possible role for hormone replacement therapy. *Int J Cardiol*. [Review]. 2008 Nov 12;130(2):140-6.
3. Papagianni V, Deligeoroglou E, Makrakis E, Botsis D, Creatsas G. Response to hormonal treatment of young females with primary or very premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2011 May;27(5):291-9.
4. Kauffman RP, Castracane VD. Premature ovarian failure associated with autoimmune polyglandular syndrome: pathophysiological mechanisms and future fertility. *J Womens Health (Larchmt)*. [Case Reports]. 2003 Jun;12(5):513-20.
5. Christin-Maitre S. The role of hormone replacement therapy in the management of premature ovarian failure. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. [Review]. 2008 Feb;4(2):60-1.

6. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, de Villiers T, Naftolin F, Gompel A, et al. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. *Climacteric*. 2008 Aug;11(4):267-72.
7. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. International Menopause Society Consensus Statement. *Climacteric*. 2009 Oct;12(5):368-77.
8. Desindes S. Treatment of vasomotor symptoms during perimenopause. *Menopause*. [Comment Editorial]. 2004 Jan-Feb;11(1):2-4.
10. Kaunitz AM. Gynecologic problems of the perimenopause: evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am*. [Review]. 2002 Sep;29(3):455-73.

Tabla 1: Etiología del Fallo Ovárico Prematuro

Menopausia Precoz Verdadera

- Dotación insuficiente de folículos:
 - o Déficit primario de células germinales de causa genética
 - o Migración insuficiente de células germinales a la cresta germinal, (ej.: galactosemia).
 - o Alteraciones del cromosoma X:
 - Síndrome de Turner (45XO)
 - síndrometriple X
 - mosaicos de gonosomas (másfrecuente)
 - delección del brazo corto del cromosoma X
- Pérdida acelerada de folículos:
 - o Respuesta folicular excesiva a gonadotropinas normales (ritmo acelerado de pérdida folicular). Algunos tóxicos y tabaco pueden estar relacionados con este mecanismo)
 - o Hiperestimulación ovárica por tratamientos de reproducción asistida (no evidencias que sustenten esta posibilidad)
- Reducción de la dotación por destrucción folicular:
 - o Radiaciones ionizantes sobre las gónadas
 - o Quimioterapia
 - o Algunas infecciones virales
 - o Cirugía sobre el ovario

Síndrome de insensibilidad ovárica

- Alteraciones autoinmunes:
 - o Anti-ovario
 - o Anti-gonadotropinas o anti-receptor de FSH
 - o Poliglandulares
 - o Menos específicas (asociado a otras patologías autoinmunes)
- Alteraciones genéticas: (posible alteración en receptor de FSH)
- Idiopático

BISFOSFONATOS: ¿QUE HAY DE NUEVO?

FRANCISCO QUEREDA SEGUÍ

Profesor titular/Jefe de Sección de Ginecología
Universidad Miguel Hernández/Hospital Universitario de San Juan de Alicante
Instituto de Ginecología PAA

Introducción

Los bisfosfonatos son los agentes terapéuticos más prescritos y se han considerado el patrón oro del tratamiento de la osteoporosis. Su uso se ha generalizado de modo que muchos millones de mujeres en todo el mundo han sido o son tratadas con estos potentes fármacos antirresortivos óseos de efecto prolongado, que bloquean la vía del mevalonato y reducen la activación y actividad de los osteoclastos de modo potente ⁽¹⁾. Desde su introducción en el arsenal terapéutico se conocía su peculiar farmacocinética que supone una fijación de alta afinidad en el hueso con una prolongada vida media por el establecimiento de cierta recirculación en el mismo, y que provocan una gran reducción de la actividad de remodelado óseo y como resultado un aumento de la densidad mineral ósea y una reducción de fracturas osteoporóticas ⁽²⁾.

Diversos ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y doble ciego han demostrado frente a placebo su capacidad de prevenir fracturas osteoporóticas en todas las localizaciones y hemos asistido en los últimos años a la disposición de nuevos agentes, nuevas dosificaciones y vías de administración, pretendiendo reducir los efectos adversos y aumentar la persistencia en el tratamiento ⁽³⁾.

Los estudios de seguridad (seguimiento) han mostrado que se mantiene su efecto de prevención de fracturas a largo plazo sin cambios relevantes en su perfil de seguridad. No obstante, recientemente se ha descrito la probable relación del tratamiento con bisfosfonatos y la osteonecrosis de mandíbula y con la aparición de fracturas atípicas de fémur, y ello ha conducido al establecimiento de un aviso por parte de la FDA y la recomendación de reevaluar cuidadosamente la prolongación de tratamiento con bisfosfonatos más allá de cinco años ⁽⁴⁾.

Todo ello introduce incertidumbre sobre el riesgo – beneficio de su empleo y sobre cuál debe ser la mejor estrategia para su utilización entre el abanico de fármacos eficaces para la osteoporosis postmenopáusica.

A continuación revisaremos las evidencias más recientes sobre el tema y las nuevas recomendaciones para el empleo de bisfosfonatos en la prevención de fracturas.

Nuevos datos de eficacia

Prácticamente no hay novedad en este apartado. Los bisfosfonatos son agentes terapéuticos potentes que a través del bloqueo del remodelado aumentan la masa ósea. No hay estudios frente a frente que comparen eficacia ni efectos adversos entre diferentes bisfosfonatos, pero las evidencias disponibles sustentan que alendronato suprime en mayor medida el remodelado óseo que el zoledrónico y éste más que el risedronato. Los ensayos clínicos han comprobado que alendronato, risedronato y zoledronato reducen la incidencia de fracturas osteoporóticas en todas las localizaciones, e ibandronato ha demostrado la prevención de fracturas vertebrales ⁽¹⁾.

El risedronato parece el que obtiene la frenación más rápida del remodelado y asimismo el que es lavado del hueso con mayor velocidad, pues una característica de estos fármacos es que quedan fijados al hueso y siguen manteniendo cierto grado de frenación de remodelado a largo plazo tras su suspensión (incluso 5-7 años después, tras cinco años de tratamiento o tres años tras una dosis única intravenosa). Depende por tanto del fármaco de que se trate, de su dosis y de la duración del tratamiento, y ésto puede constituir una ventaja por el mantenimiento de su efecto y una desventaja si se quiere eliminar éste por la aparición de efectos adversos.

En cualquier caso, recientemente se ha demostrado que es preciso un cumplimiento superior al 80% para obtener la eficacia antifracturaria y ello hace dudar que el efecto residual sea realmente efectivo en dicha prevención.

Nuevos datos de seguridad

Desde los inicios de su empleo se conoce que tienen efectos adversos gastrointestinales que se minimizan con ciertas recomendaciones posológicas que no dejan de ser un inconveniente. Los nuevos agentes y dosis han permitido reducir este impacto al espaciar las dosis desde diarias a semanales, mensuales o incluso trimestrales o anuales (en estos últimos casos vía intravenosa, que también reduce o evita las repercusiones a este nivel).

Por otro lado, se ha relacionado a su empleo endovenoso con la posible aparición de fibrilación auricular (relación causal no bien probada), o hipocalcemia.

Y más recientemente, a partir de diversas comunicaciones de casos, se ha relacionado el empleo a largo plazo de bisfosfonatos con el cáncer de esófago ⁽⁵⁾ (bajo nivel de evidencia) y con la osteonecrosis de mandíbula ⁽⁶⁾ o las fracturas atípicas de fémur ⁽⁷⁾. Estos dos últimos aspectos presentan cierta plausibilidad biológica al poder estar relacionados con la situación de “hueso congelado”, el hueso envejecido resultante de una continuada frenación de su remodelado y de la acumulación de “microcracks”, microfracturas que la carga normal va produciendo y que le hueso debe reparar con una actividad normal de remodelación. Debe decirse que fue un aspecto considerado posible teóricamente desde la misma introducción de estos fármacos, pero no probado por los diversos parámetros histomorfométricos estudiados y los propios estudios de seguridad, al menos hasta ahora. Y el hecho de que el remodelado dirigido a la reparación de fracturas es activado por otras vías menos frenadas por los bisfosfonatos, como varios estudios han mostrado ⁽³⁾.

Estos hallazgos constituyen una alerta en este sentido y deben ser tenidos en cuenta, y la FDA ha establecido una alerta con la recomendación de no prolongar más allá de cinco años el tratamiento con bisfosfonatos ⁽⁸⁾. Pero en cualquier caso, éstos son hallazgos más frecuentes con los bisfosfonatos intravenosos empleados en pacientes oncológicos para evitar o tratar las metástasis óseas, y la incidencia de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con bisfosfonatos vía oral en dosis para la osteoporosis es inferior a 1/150.000-250.000. Y por otro lado, las fracturas atípicas de fémur son anecdóticas, y más aún en comparación con las fracturas osteoporóticas que son prevenidas por el tratamiento.

Nuevas estrategias y recomendaciones para el empleo de bisfosfonatos para la osteoporosis

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto y las recomendaciones de diversas sociedades científicas, podemos concluir con las siguientes recomendaciones para el empleo de bisfosfonatos para la prevención de fracturas osteoporóticas:

Emplearlos cuando están claramente indicados, especialmente en pacientes con riesgo incrementado de fracturas y tras valorar la posible indicación de alternativas terapéuticas. Es decir, elegir bien el momento, pues al ser la osteoporosis una patología crónica hay recorrido a lo largo de la vida de una misma paciente para poder precisar diferentes tratamientos en diferentes momentos).

Elegir el más adecuado para obtener el cumplimiento y con ello garantizar la eficacia, quizás considerando como primera elección la vía oral y considerando las diferentes características entre ellos (rapidez de acción, grado y localización de eficacia, persistencia de efecto tras la suspensión).

Evaluar cuidadosamente la indicación de su empleo a largo plazo. Cinco años es una cifra elegida al azar pero orientativa para considerar una duración prolongada.

Considerar la posibilidad de “vacaciones terapéuticas” (está en estudio la eficacia de esta estrategia).

Suspender y planificar las intervenciones odonto-estomatológicas siempre que sea posible para cuando la actividad de remodelado óseo esté algo restablecida.

Vigilar y atender a posibles síntomas que alerten de la posibilidad de fractura atípica en pacientes tratados a largo plazo, pues estas fracturas son oligosintomáticas pero en ocasiones se manifiestan de modo sutil antes de consumarse clínicamente.

Bibliografía

1. Owens G, Jackson R, Lewiecki EM. An integrated approach: bisphosphonate management for the treatment of osteoporosis. *Am J Manag Care*. [Review]. 2007 Dec;13 Suppl 11:S290-308; quiz S9-12.
2. Allen MR, Burr DB. Changes in vertebral strength-density and energy absorption-density relationships following bisphosphonate treatment in beagle dogs. *Osteoporos Int*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Jan;19(1):95-9.
3. Lewiecki EM. Safety of long-term bisphosphonate therapy for the management of osteoporosis. *Drugs*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011 Apr 16;71(6):791-814.
4. Allen MR, Burr DB. Bisphosphonate effects on bone turnover, microdamage, and mechanical properties: what we think we know and what we know that we don't know. *Bone*. [Review]. 2011 Jul;49(1):56-65.

6. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med.* [Comment Letter]. 2009 Apr 23;360(17):1789; author reply 91-2.
7. Kyrgidis A, Vahtsevanos K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg.* [Comment Letter Review]. 2011 Jun;39(4):271.
8. Abrahamsen B. Older women who use bisphosphonate for longer than 5 years may have increased odds of a subtrochanteric or femoral shaft fracture, but absolute risk is low. *Evid Based Med.* [Comment Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Dec;16(6):168-9.
9. Yoon RS, Hwang JS, Beebe KS. Long-term bisphosphonate usage and subtrochanteric insufficiency fractures: a cause for concern? *J Bone Joint Surg Br.* [Review]. 2011 Oct;93(10):1289-95.

ESTIMULACION DE OVULACION EN REPRODUCCION ASISTIDA: PROTOCOLOS MAS FRECUENTES Y NUEVAS LINEAS DE INVESTIGACION

SERGIO OEHNINGER, MD, PHD

Professor, Department of Obstetrics and Gynecology

Director, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility

The Jones Institute for Reproductive Medicine Eastern Virginia Medical School

Email: OehninSC@EVMS.edu

The status of the current controlled ovarian hyperstimulation (COH) protocols used in ART will be critically discussed. Controversies still exist regarding selection of gonadotropin preparation (i.e., recombinant vs. urinary forms, pure FSH versus FSH-LH containing preparations), choice of adjuvant therapy with GnRH analogues (agonists versus antagonists), and pre-treatment with oral contraceptive pills. Patients prospectively identified as intermediate responders have excellent outcomes with adjuvant therapy with either a GnRH agonist (long protocol) or a GnRH antagonist, but tailoring of gonadotropin dose and type must be performed to achieve optimized results. High responders perform satisfactorily with gentler gonadotropin stimulation regimens that minimize the occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome. On the other hand, results in low/poor responders remain sub optimal both in terms of ovarian response and oocyte/embryo quality in spite of a variety of stimulation approaches and adjuvant therapies implemented. Ovarian stimulation is a critical step in IVF therapy. There are a variety of available and efficacious novel COH regimens but individualization of management is essential and dependent upon proper and prospective assessment of the ovarian reserve.

Four concepts are crucial for an optimized clinical management of COH for IVF. They are: (a) the prospective identification of the ovarian response type; (b) the individualization of COH treatment such that it is tailored to the recovery of a synchronous cohort of mature and fertilizable oocytes; (c) the prevention of potentially serious complications; and (d) the optimization of the total reproductive potential by use of embryo cryopreservation technology.

Management of normal (intermediate) responders

Intermediate responders can be prospectively identified as those patients <38 years of age having a normal FSH:LH ratio and a normal ovarian volume with an adequate antral follicular count (AFC). In our program, such women are typically stimulated with either (i) an OCP/GnRH agonist overlap, with rFSH at a starting dose of 150-200 IU/day, or (ii) alternatively, with a GnRH antagonist in a flexible or fixed regimen, using a similar rFSH starting dose. In such cases, patients may or not be pretreated with an OCP for 3 weeks (a combination of 0.03 mg of ethinyl estradiol and 0.15 mg of desogestrel) from day 1-21 of the preceding cycle) followed by menses and initiation of rFSH at the same dose, 4-5 days after the last OCP pill. In many cases (but not all, depending on the serum E₂ curve) the gonadotropin dose is maintained (and not stepped down) during the days of GnRH antagonist administration.

Management of high responders

High responders can be prospectively identified as those patients with PCOS or PCO-like features with either a high LH:FSH ratio and/or a multifollicular ovarian appearance. There are currently several therapeutic options. A common protocol is the use of a GnRH agonist down regulation (luteal suppression), typically with OCP overlap, and rFSH, at a dose of 100-150 IU/d. The OCP is administered on day 1 of the preceding cycle up to day 7, overlapped with the GnRH agonist for a week (days 7-14), and then the OCP is stopped while the GnRH agonist continued. In other cases, in order to try to diminish the development of OHSS in patients with highest risks, a GnRH antagonist protocol is used (with or without OCP pre-treatment), and with a similar low gonadotropin dose.

It has been the policy of our program to prevent the potentially severe complication of OHSS by an adequate identification of those patients at risk and by allocating them to this “gentler” stimulation regimen. In spite of this, a subgroup of patients may still develop an excessive number of follicles with achievement of very high E_2 levels. In the GnRH agonist protocol, and if hyperstimulation is anticipated, one or a combination of the following measures are taken: (a) withdraw of gonadotropin support or “coasting”; (b) decrease of the ovulatory dose of hCG in half; and/or (c) cryopreservation of all embryos to avoid transfer during the stimulated cycle. In our experience, cryopreservation of all embryos in such cases does not eliminate the syndrome but the chances of pregnancy are excellent in subsequent transfer cycles of frozen-thawed embryos.

These patients typically reach the highest serum E_2 levels, and are therefore at high risk of OHSS. In addition, there has been a concern about the negative impact of the hyperstrogenic milieu on implantation. We investigated the effect of the cumulative exposure to E_2 during the follicular phase of GnRH agonist/FSH cycles on IVF outcome. Estrogen exposure was determined as the area under the curve (AUC) for serum E_2 levels measured from the first day of stimulation through the day after hCG administration. Although recovered mature oocytes, fertilization, and number and mean score of transferred embryos were similar for all patients, those in the >90th percentile group (AUC) had decreased pregnancy and implantation rates, suggesting a deleterious endometrial effect. Clearly, more data are needed to definitively establish the true impact of ovarian hyperstimulation at the endometrial level.

Other measures have been proposed to prevent OHSS occurrence. The administration of intravenous albumin was shown in a recent meta-analysis not to reduce the occurrence of severe OHSS in high-risk patients. Dopamine agonists were also proposed as a prophylactic treatment for OHSS. A systematic review and meta-analysis of randomized trials comparing the prophylactic effect of the dopamine agonist, cabergoline, versus no treatment in IVF/ICSI cycles, was carried out. Results showed that cabergoline reduces the incidence, but not the severity of OHSS, without compromising pregnancy outcomes.

Finally, as mentioned before, the use of GnRH antagonist protocols allow final oocyte maturation to be triggered with a single bolus of a GnRH agonist. In this scenario, the GnRH agonist is as effective as hCG for the induction of ovulation, and apart from the LH surge a FSH surge is also induced. Until recently, prospective randomized studies reported a poor clinical outcome, presumably due to a luteal phase deficiency. As GnRH agonist triggering of final oocyte maturation could possess advantages over hCG triggering in terms of a reduced if not eliminated risk of OHSS, the challenge has been to rescue the luteal phase. It has been recently recommended that an aggressive luteal phase support should be implemented in view of the overwhelming evidence suggestive of abnormal luteal phase steroid profile in this scenario. This may be achieved by the use of adequate estradiol and progesterone supplementation in the luteal phase and during the first trimester of pregnancy.

Management of low responders

The definition of poor responder has differed widely in the literature and has included the woman's age, basal hormonal status (high FSH), previous cancellation, and/or a poor response in a previous cycle with <4 oocytes retrieved and/or a peak serum E_2 level <500 pg/mL. Notwithstanding definition inconsistencies, this group of women has the poorest prognosis for COH results and IVF pregnancy outcome.

It has been reported that treatment cancellation owing to poor ovarian response is a significant problem seen in 12–30% of all stimulated cycles. Poor ovarian response to stimulation may be a consequence of advancing chronological age although it may also occur unexpectedly in relatively young patients. Although neuroendocrine

and uterine factors may reduce fertility with age, progressive depletion of the size of the pool of ovarian follicles is thought to be the major cause of this problem. Decline in primordial follicle number with ageing has been linked to an equivalent decline in oocyte quality with adverse factors affecting both nucleus (aneuploidy, abnormal spindle formation) and cytoplasm (reduction in mitochondrial number and ATP, abnormalities of the cytoskeleton). Advanced maternal age is clearly associated with oocyte aneuploidy. We have also described anomalies of the zona pellucida in oocytes recovered from poor responders. Such anomalies were characterized by an abnormal protein backbone as measured with specific anti-ZP3 antibodies.

Although the true pathogenesis of the poor ovarian response is unknown in a proportion of cases, it appears that this is a heterogeneous group of patients with intrinsic and/or stimulation-derived defects leading to a defined poor responder phenotype. Occasionally, a low ovarian reserve is secondary to age, previous ovarian surgery, severe endometriosis and/or pelvic adhesive disease, or ovarian failure due to an immunological origin, but in others, particularly younger women, it remains unexplained. Mutations affecting female fertility based on a mouse model have been described. The fate of the follicular pool can be altered by germ cell proliferation/apoptosis imbalances during fetal life; in addition multiple anomalies of the process of folliculogenesis at various developmental stages (from primordial to pre-ovulatory) can result in a "poor responder" phenotype, including mutations of *Gdf9*, *Connexin37*, FSH and LH receptor, in addition to alterations of the pituitary secretion of FSH- β .

Multiple COH strategies have been implemented in this group of challenging patients. They have included: high FSH doses, clomiphene citrate and hMG, micro-flare with a GnRH agonist, flare GnRH agonist protocol, stop-GnRH agonist protocol, growth hormone and other adjuvants, and use of GnRH antagonists, typically in combination with FSH + LH preparations. Re-assessment of natural cycle-IVF has been suggested as an alternative approach in this group of patients. This variety of protocols reflects high within-group variability, a probably multi-factorial origin but more importantly, an overall compromised outcome.

Low responders can be prospectively identified as patients with one or more of the following characteristics: advanced age (≥ 38 years), high basal cycle day 3 FSH (≥ 10 mIU/mL) or E_2 levels (≥ 90 pg/mL), high FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3, and/or low ovarian volume and/or a reduced AFC. If the patient had a previous IVF attempt, allocation to this response group in our program requires a previous cycle with a peak serum E_2 of < 900 pg/mL, and/or retrieval of ≤ 5 mature oocytes, and/or previous cancellation due to inadequate folliculogenesis (< 4 dominant follicles after 6 days of gonadotropin stimulation). Using such definition, low responders constitute a very large proportion of our patient population. In fact, 47% of cycles performed during the last decade were low responders. It is important to consider that there are poor responders < 37 years of age and even with a normal basal FSH and E_2 levels ("hidden" poor ovarian reserve); some of these patients can be identified upon basal ultrasound assessment of AFC and AMH, although as mentioned before AMH levels, although predictive of response, do not correlate with pregnancy outcome.

In our program, poor responders are subjected to stimulation with one of two protocols. In both regimens a higher FSH dose is used, either in a micro flare GnRH agonist protocol or with a GnRH antagonist protocol. For both regimens, patients can be pretreated with OCP for 3 weeks and gonadotropins are initiated after 4-5 days of the last active pill. In the micro flare regimen, the GnRH agonist is started on day 2 at the dose of 50 micrograms twice daily and continued until hCG administration. Recombinant FSH is initiated on day 5 at the dose of 300-450 IU daily. For the GnRH antagonist regimen, rFSH (at the same dose) is started on day 3, and the antagonist used in either a flexible or fixed regimen. In many of these poor responder patients, particularly if OCP are used, LH is added to the stimulation, typically as hMG or rLH (75 IU); some programs use hCG 20 IU instead. Other approaches have been suggested.

Current dilemmas and challenges

An ideal COH protocol for IVF should have the following features: (i) mimic physiological conditions as possible; (ii) be of low complexity in terms of number of patient visits, injections, and comfort, depicting highest patient satisfaction; (iii) have lowest possible risks and side effects; (iv) lowest possible cost; and (v) result in the maximally achievable pregnancy rate, both in the fresh and subsequent cycles with cryopreserved/thawed embryos, thereby optimizing the total reproductive potential.

Currently the need for a large number of oocytes as an integral part of a successful IVF program has been questioned. The high pregnancy rates reported nowadays with vitrified embryos may provide further opportunities in IVF cycles subjected to milder stimulation. A study suggested that a mild stimulation approach may be beneficial for both oocyte/embryo qualities, with reduction of embryo aneuploidy, in a randomized controlled trial comparing a gonadotropin/GnRH antagonist (no suppression) against a down regulation protocol with a GnRH agonist and a higher gonadotropin treatment. However, “high-performing” IVF programs using full stimulation protocols with relatively high gonadotropin doses are reporting very high implantation and pregnancy rates (2-3 times higher than natural conception rates), so that potentially negative impacts of COH protocols on oocyte quality and on the endometrium clearly deserve further exploration.

Pharmaceutical advances in recombinant technology and availability of short and long acting compounds, with development of oral regimens, are expected. Lately, advances in recombinant technology resulted in the introduction of corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained FSH activity and reduced injection frequency. This followed the development of a new chimeric gene containing the coding sequences of the FSH β -subunit and the C-terminal peptide of the hCG β -subunit, which bears four O-linked oligosaccharide binding sites. This molecule has a prolonged elimination half-life and enhanced *in vivo* bioactivity compared with wild-type FSH. If proven effective, this new treatment option may be simpler and more convenient for patients compared with conventional long protocols of daily rFSH injections in combination with GnRH agonist co-treatment

Conclusions

Fine-tuning of COH protocols can be performed nowadays with the available battery of hormonal preparations and adjuvant therapies. In addition, new developments in the horizon may bring further novel alternatives including more bioactive gonadotropin agonists with effects of variable duration. However, management controversies still exist in the clinical setting. Large, prospective and controlled studies are needed to answer all these important questions, including identification of the optimal protocol to be used in the different clinical scenarios, and which preparations achieve highest pregnancy rate and optimization of the total reproductive potenti

ENDOCRINE DISEASES AND FERTILITY

MARCELLO D. BRONSTEIN, MD, PHD
Professor of Endocrinology
Chief, Neuroendocrine Unit
Division of Endocrinology and Metabolism
Hospital das Clínicas, University of São Paulo
Marcello D. Bronstein, MD, PhD

Disorders of the endocrine system leading both to hormonal hypersecretion or hyposecretion often lead to fertility reduction in both genders, by different mechanisms: ovulatory disturbances, disorders of sperm density and/or motility, implantation defects, and loss of libido/erectile dysfunction. Therefore these disorders should be evaluated and properly treated, when present, when a couple seeks medical advice for infertility. The main endocrine/metabolic problems associated with infertility will be subsequently described

Hypothalamic-pituitary diseases.

Hypogonadotropic hypogonadism - Disorders affecting the GnRH-FSH/LH- ovarian or testicular axis are an important cause of infertility. It may be due to congenital or acquired causes, the last one occurring before or after normal puberty. Hypogonadotropic hypogonadism may result from failure of the hypothalamic GnRH pulse generator or from inability of the pituitary to respond with secretion of LH and FSH. Hypogonadotropic hypogonadism can be presented isolate or associated with multiple pituitary hormone deficiencies resulting from malformations (eg, septooptic dysplasia, other midline defects) or lesions of the pituitary that are acquired post-natally. Kallmann and colleagues first described familial isolated gonadotropin deficiency associated to hyposmia/anosmia. A lot of other genetic causes for hypogonadotropic hypogonadism have been subsequently identified

associated to mutations in, for example, GnRH1, GnRHreceptor and Kiss1receptor genes. Acquired causes of hypogonadotropic hypogonadism include tumors of the hypothalamic-pituitary region, as pituitary macroadenomas, craniopharyngiomas, germinomas, ischemic/hemorrhagic diseases as Sheehan syndrome and pituitary apoplexy, inflammatory/granulomatous diseases as hypophysitis, histiocytosis, sarcoidosis, head trauma, etc, all of them impairing the gonadotropic axis.

Regarding pituitary tumors, besides the mass effect of macroadenomas, those with hipersecretion of prolactin, GH or ACTH leading to prolactinomas, acromegaly and Cushing's disease, respectively, may functionally interfere with the gonadotropic axis, leading to infertility. For instance, hiperprolactinemia resulting from microprolactinomas, impairs GnRH pulses and gonadotropin action at the gonadal level.

For treatment of patients with hypogonadotropic hypogonadism, besides directing the cause (i.e. dopamine agonists for prolactinomas), the usual approach is the replacement of sex steroids that initiate development and maintain secondary sex characteristics. Sex steroid replacement does not result in increased testicular size in males or fertility in either males or females. Therefore, gonadotropins or GnRH replacement is offered to the patient when fertility is desired.

Hypogonadotropic hypogonadism - Reproduction is severely impaired in both women and men with primary gonadal disturbances, as Turner's syndrome, Klynefelter's syndrome, and premature ovarian failure. Premature ovarian failure is a common cause of infertility in women, represented by amenorrhea, hypoestrogenism and elevated gonadotrophin levels in women under the age of 40. Main causes include iatrogenic agents that cause permanent damage to the ovaries, such as chemotherapy, radiation therapy and surgery, autoimmune conditions, X-chromosome abnormalities and autosomal genetic conditions. Infertility is a significant issue for most women undergoing premature ovarian failure, and although some women will ovulate at some point following the diagnosis, this cannot be predicted with any reliability; however, ovulation and successful pregnancy can occur in up to 10% of patients.

TH A DOSIS BAJA EN LA POSTMENOPAUSIA: UNA EXPERIENCIA EXITOSA.

DR. ARNALDO PORCILE J.

Prof. Asoc. Universidad de Chile. Presidente de SOCHEG

En nuestros países emergentes se ha observado en las últimas décadas un significativo incremento de la expectativa de vida, y mas acentuado en la población femenina. Consecuente con ello, las mujeres en edad del climaterio han ido tomando conciencia de que sus potencialidades pueden ser mejoradas.

Los profesionales de la salud no pueden desligarse de este clamor.

Como la caída del estradiol por la claudicación ovárica en el climaterio y sus consecuencias no puede evitarse, es insoslayable un adecuado manejo del proceso.

Aunque el manejo debe ser integral (educación, alimentación, actividad física y contención del estrés), cuando no hay contraindicaciones, las evidencias aconsejan aplicar en el climaterio postmenopáusico sintomático terapias de reemplazo hormonal cuidadosamente dosificadas y personalizadas.

La TH busca mejorar la calidad de vida de la mujer afectada por el proceso climatérico, aliviando las manifestaciones vasomotoras, neurovegetativas, psicósomáticas y urogenitales; disminuyendo los efectos físicos y estéticos del hipoeestrogenismo; mejorando la sexualidad y el ánimo; y ayudando a la salud del esqueleto y del sistema cardiovascular.

Las evidencias y experiencias se han acumulado en la literatura médica relacionada con la TH del climaterio post menopáusico. Hoy día se sabe que la mitad de las dosis clásicas de estrógenos orales son suficientes para lograr los efectos metabólicos buscados en la mujer climatérica.

Y las progestinas orales, siempre agregadas en las mujeres con útero, es mejor indicarlas en dosis baja, suficientes para evitar proliferación patológica del endometrio, minimizando así sus efectos indeseados. Hay comunicaciones confirmando que basta con agregarlas durante 10 días cada 3 meses para lograr el efecto preventivo de cáncer de endometrio, que es el único real objetivo de su uso.

Es un problema agregado la gran proporción de mujeres de mas de 45 años que padecen de hipertensión arterial, diabetes mellitus u obesidad. Cuando esas mujeres tienen indicación de TH, el estrógeno recomendable es el 17 beta estradiol transdérmico; pero también por esa vía de administración deben preferirse dosis bajas. Además de ser el estrógeno natural propio de la mujer, al evitar la vía enterohepática no se produce el impacto en los hepatocitos, cuyos metabolitos serían inconvenientes para las portadoras de esas patologías, y así se elimina el riesgo trombótico de la vía oral.

Un aspecto cada vez mas relevante en la elección de la adecuada dosificación de la TH, además de la observación clínica, es la posibilidad de monitorizar de manera útil los niveles sanguíneos de la hormona usada. En ese sentido el estradiol por la vía transdérmica permite evaluar esos niveles para asegurar, en caso de dudas, si realmente se está aplicando una dosis baja.

Es fundamental disponer de un adecuado instrumento para evaluar la calidad de vida de las mujeres en climaterio de una determinada población. En el Servicio de Salud Metropolitano Oriente (SSMO) de Santiago de Chile se validó la escala MRS (Menopause Rating Scale) en la población femenina de 45 a 64 años, mostrando un importante compromiso de la calidad de vida de esa población.

A 884 mujeres de esa edad, concurrentes a control preventivo de salud (no consultantes por patología) en consultorios de atención primaria del SSMO, se les aplicó el instrumento MRS validado para esa población. La cantidad de encuestas para cada consultorio se ajustó proporcionalmente a la población de mujeres beneficiarias de 45 a 64 años para un rango de error del estudio de 3,35 % (CI: 95 %). De acuerdo a los datos obtenidos, el 23,3 % de las mujeres de esa edad estaba con TH, lo que proyectado a la población corresponde a 18.387 mujeres. Y las mujeres que informaron usar TH a dosis baja fue el 9,7 % de la población estudiada; lo que proyectado a la población de mujeres de esa edad significaría que 7. 654 mujeres estarían usando TH dosis bajas en el SSMO.

Al comparar los resultados obtenidos en la escala MRS entre la población no usuaria de TH versus la que estaba con TH se observó una significativa mejor calidad de vida en las usuarias. Incluso, algo mejor en las que informaron usar TH a dosis baja.

Esta información obtenida en un Servicio de Salud Pública de Chile y el compromiso a avanzar en las igualdades de género motivó al Ministerio de Salud a incorporar el manejo del climaterio para mejorar calidad de vida de esa población como una de las metas de salud para el país en el decenio 2011-2020. Programa que se ha iniciado en su aplicación paulatina durante el presente decenio y que ha sido declarado como Meta Sanitaria, que significa compromiso de financiamiento.

Bibliografía:

- Porcile A, Aedo S, Hernández Y. Fundamentos de la terapia de reemplazo hormonal de bajas dosis. Rev Chil Obstet Ginecol 2003;68(5):430-438
- Aedo S, Porcile A, Irribarra C. Calidad de vida relacionada con el climaterio en una población Chilena de mujeres saludables. Rev Chil Obstet Ginecol 2006;71(6):402-409
- Aedo S, Schiattino I, Cavada G, Porcile A. Quality of life in climacteric Chilean women treated with low-dose estrogen. Maturitas 2008;61:248-251

USANDO LA LOGICA Y LA EVIDENCIA EN LA PREVENCION DE LA OSTEOPOROSIS.

DR. SERGIO BRANTES GLAVIC

Internista Endocrinólogo. Profesor Asistente de Medicina
Universidad de Chile, Depto. Medicina Interna, Sección Endocrinología, Campus Oriente
Presidente de la Sociedad Chilena de Climaterio
Vicepresidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica

Después de dos décadas de experiencia clínica en la aplicación de diversas medidas para disminuir la prevalencia o la gravedad de la osteoporosis y de esta manera disminuir la incidencia de fracturas, tenemos la oportunidad para mirar en perspectiva todas las intervenciones que han mostrado eficacia, observar las características de cada una de ellas, su relación costo-beneficio, los riesgos que puedan generar, a corto y largo plazo, la aceptabilidad por parte de los/las pacientes, la persistencia y continuidad en el cumplimiento de las terapias, la cobertura, determinada por el acceso a una terapia y sus contraindicaciones, la persistencia de los efectos buenos o malos y muy importante, si acaso prestan beneficios más allá del efecto sobre el esqueleto.

Otro enfoque también basado en las mismas consideraciones es el de las secuencias y combinaciones de tratamiento: ¿qué se debería utilizar primero?, ¿pueden combinarse algunas terapias, ya sea para potenciar efectos sobre hueso o para ampliar el rango de efectos? ¿hay secuencias más favorables o desfavorables?

Entre los especialistas existe la percepción que en general ha habido progreso en la disponibilidad de fármacos más eficaces, aunque no necesariamente mejores en el amplio sentido de la palabra, ya que el mejor tendría que demostrar superioridad en todos los aspectos ya enumerados.

El espíritu de esta conferencia no es llegar a un ranking de fármacos, sino intentar poner en la balanza las principales características que pueden influir en la elegibilidad, acaso secuencial, segregando grupos de edad o grupos específicos de riesgo, en los que alguna terapia podría tener ventajas más claras.

¿Por qué segregar por grupos de edad o riesgo?

Hay dos motivos fundamentales, mientras más adelantada la intervención, es mayor el número de personas que se requiere tratar para evitar un solo desenlace, por ende, la costo efectividad es menor y mayor la probabilidad de efectos adversos cuando dependen de la acumulación. Sin embargo, hay grupos de altísimo riesgo en quienes, a pesar de ser relativamente jóvenes, requieren una intervención oportuna, es el caso de usuarios de corticoterapia crónica, o pacientes tratados con inhibidores de aromatasas.

El segundo motivo es de orden práctico, el grupo mayoritario de población expuesta al riesgo de osteoporosis y fracturas es la mujer, desde el momento de su menopausia. En Argentina, la población de mujeres de 50 a 60 años es de unos dos millones cien mil según datos del Censo Indec del 27 de octubre de 2010. Si se estima que al menos el 50% de ellas tiene sudoraciones y sofocos, tenemos un millón cincuenta mil mujeres susceptibles de ser tratadas primariamente con terapias de reposición hormonal, tan solo por tener síntomas muy específicos, con el probado y gratuito efecto de ser una eficaz prevención de osteoporosis, digo gratuito porque la protección ósea se obtiene aún sin perseguirla, además de múltiples beneficios derivados del tratamiento del estado hipogonadal. Si sumamos al grupo a tratar a aquellas mujeres que se detectan mediante escalas de calidad de vida, como la escala MRS, por estar suficientemente afectadas ya sea por molestias urogenitales importantes, disfunción sexual, síntomas del dominio psicológico o síntomas somáticos a menudo ignorados como es el caso de artralgias, la cobertura puede llegar al 70 % de las mujeres o más.

La mujer posmenopáusica que no se trata con estrógenos teniendo síntomas, suele recurrir a una impresionante canasta de paliativos que no tienen efectos protectores sobre hueso además de ser pobres o nulos sustitutos de funciones gonadales. Este año, se han publicado por fin datos duros sobre los riesgos de las estrogenoterapias sin medroxiprogesterona, y en general los riesgos se acotan a un incremento en el riesgo de AVE en pacientes que inician su terapia tardíamente, entre los 65 y 75 años. Las terapias con estrógenos reducen mortalidad, previenen intervenciones coronarias si se inician poco tiempo después de la menopausia y reducen leve pero significativamente

la incidencia de cáncer de mama en seguimientos a más de diez años^{1,2} y al menos no lo aumenta como se creyó por un tiempo. Los datos de efectos sobre hueso son muy interesantes, siendo eficaces antiresortivos, los estrógenos no impiden la remodelación y permiten la remoción de microfracturas, el resultado es un hueso liviano y resistente con demostrada reducción de fracturas en población de bajo riesgo, que inicia estrógenos entre los 50 y 79 años de edad^{3,4}. Tibolona y SERMs muestran características similares. Dosis de estrógenos inferiores a las estándares reducen la pérdida de masa ósea y se asocian con menor incidencia de fractura en estudios observacionales, pero no se han realizado estudios prospectivos para probar la eficacia de microdosis en reducción de fracturas⁵.

Hay medicamentos tales como monofluorofosfato de sodio que se perdieron en el tiempo al interrumpirse el acopio de evidencia, pese a que podrían haber sido mejor estudiados como estrategia para mejorar la masa ósea máxima. Sin duda fueron afectados por los malos resultados del fluor inorgánico, que causaba fracturas atípicas.

La calcitonina está siendo poco utilizada, desplazada por los bisfosfonatos por adherencia, costos y demostración de reducción de fracturas.

Los bisfosfonatos han logrado diferenciarse entre sí por la eficacia para reducir fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera pese a que no difieren en su mecanismo de acción terapéutica, salvo la persistencia de efecto. Los bisfosfonatos llegaron a ser una opción accesible para la mayoría de los pacientes con osteoporosis demostrada, población mayor de 65 años, con antecedente de fracturas o con densitometrías alteradas. Entre los disponibles, aquellos bisfosfonatos con mayor persistencia de efecto muestran mejores resultados en cuanto al desenlace principal, la reducción de eventos-fracturas. Sin embargo, la persistencia de efecto puede no ser una ventaja puesto que si bien al segundo año de uso de alendronato oral la incidencia de su más caracterizado efecto adverso, la osteonecrosis de mandíbula, es de 5 casos nuevos cada 10.000 pacientes, a partir del cuarto año de uso de alendronato oral, la incidencia sube a 2,1 casos nuevos cada 1000 personas⁶. Este riesgo podría ser similar para zolendronato en dosis no oncológicas, pero no se conoce. La incidencia de efectos adversos en dosis oncológicas es considerablemente mayor.

Recientemente ha aparecido en el mercado el denosumab, un antiresortivo basado en la neutralización del ligando RANK por anticuerpos de estructura humana. Muestra eficacia en reducción de todo tipo de fracturas y cuenta con excelente evidencia en pacientes osteoporóticas de 67 a 77 años. Visto en perspectiva, no es un tratamiento para prevenir osteoporosis sino para prevenir fracturas; rara vez estaría indicado en menores de 65 años, a menos que no puedan usar estrógenos. Es el caso de las que han tenido cáncer de mama, especialmente las que reciben inhibidores de aromatasas, ya que si el tratamiento del cáncer de mama incluye tamoxifeno, este es generalmente suficiente y adecuado para prevenir osteoporosis. Denosumab tiene pocos efectos adversos, tal vez el único bien documentado sería una mayor predisposición a desarrollar infecciones cutáneas. Solamente se han comunicado casos de osteonecrosis con dosis oncológicas hasta ahora, un 5% versus ninguno en el grupo placebo, en pacientes con cáncer de próstata que recibieron denosumab cada un mes y una dosis doble que la que se aplica en osteoporosis⁷. En estudios "head to head", versus ácido zolendrónico, muestra la misma incidencia de osteonecrosis de mandíbula, en pacientes con cáncer que reciben dosis oncológicas con frecuencia cada cuatro semanas. No se informaron casos de osteonecrosis en estudios prospectivos con denosumab 60 mg subcutáneo cada seis meses en población sin cáncer y es posible que esta frecuencia de dosis evite o induzca menos complicaciones asociadas a la baja remodelación, porque el efecto real persiste poco más de cuatro meses después de una dosis subcutánea sin efecto residual, lo que deja un lapso de recuperación de la dinámica del hueso antes de la dosis siguiente⁸.

El círculo de opciones disponible en clínica se completa con dos compuestos con propiedades anabólicas, teriparatide y ranelato de estroncio. Ninguno de los dos cuenta con estudios en pacientes sin osteoporosis, por lo que su rol en prevención primaria es desconocido. Teriparatide y otras versiones de hormona paratiroidea, vieron limitado su tiempo de uso, aprobado hasta por 24 meses, como precaución ante la eventualidad, teórica en humanos, que pudieran aparecer sarcomas. No obstante, se han publicado seguimientos hasta por tres años sin eventos. Un estudio aleatorizado abierto demuestra, en pacientes seleccionadas por muy alto riesgo, que teriparatide sigue siendo eficaz para aumentar las densitometrías, con o sin alendronato, al re-tratar después de haber completado un ciclo con PTH, un año antes. Se trata de pacientes que persistían con densitometría baja o presentaron alguna fractura después de completar secuencialmente teriparatide por 18 meses y luego alendronato por un año⁹.

El potencial en reducción de fracturas de cadera es aún desconocido, pese a que produce un significativo aumento en las densitometrías de cadera; se requieren seguimientos de bastante duración en grupos de mayor riesgo

para sacar conclusiones. Puede que este fármaco se reevalúe con mayor interés todavía, cuando se conozcan los resultados de estudios de su efecto sobre cartílagos, ya que parece aumentar la condrogénesis y reducir la hipertrofia de condrocitos en artrosis^{10,11}. Teriparatide está contraindicado, por opinión de expertos, en pacientes con tumores de cualquier tipo y en los que presentan hiperparatiroidismo.

Ranelato de estroncio por su parte, exhibe cierta actividad anabólica siendo predominantemente anti-resorptivo. Ha mostrado reducción de todo tipo de fracturas en población frágil, pero la demostración de disminución de fracturas de cadera comparado con placebo se circunscribe a grupos de mucha edad. Nunca ha sido evaluado su potencial como agente para fomentar el aumento de la masa ósea en prevención primaria de osteoporosis. Se han descrito reacciones cutáneas muy esporádicas pero graves, de tipo Stevens Johnson e inicialmente apareció la sospecha de aumentar el riesgo de trombosis venosas. Un análisis de la base de datos de los Médicos Generales del Reino Unido, no encontró casos de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica ni mayor riesgo de trombosis venosas en usuarias de ranelato de estroncio por varios años¹².

Se han realizado pocos estudios de combinación o de secuencia, sin embargo algunos muestran datos muy interesantes¹³. Estrógenos y raloxifeno permiten conservar la ganancia densitométrica después de suspender teriparatide¹⁴. Teriparatide es capaz de mejorar la densitometría a pesar de haber usado anti-resorptivos por al menos un año previo¹⁵ aunque no se logra el máximo efecto. Similar reducción afecta a ranelato de estroncio después de bisfosfonatos¹⁶. Está clara la conveniencia de instaurar, al menos bisfosfonatos, a continuación de una terapia con PTH en hombres¹⁷ y mujeres¹⁸. Las combinaciones de bisfosfonatos sobre una terapia estrogénica de base pueden aumentar un poco mas la densitometría pero no se ha demostrado que reduzcan mas fracturas que los estrógenos solos, ni beneficios directos de la asociación.

Asumiendo que se toman todas la medidas para lograr la máxima masa ósea en la vida, mediante el fomento de un buen estilo de vida, es decir beber menos de tres medidas de alcohol al día, no fumar o detener el tabaquismo y sobretodo procurar suficiente ejercicio y nutrientes, incluyendo calcio y vitamina D, la estrategia lógica para prevenir osteoporosis y fracturas debería primero tener en mente las principales causas de osteoporosis secundaria, y luego detectar los grupos mas expuestos a pesar de todo lo anterior. En números, no cabe duda que el mayor grupo de susceptibles corresponde a las mujeres desde la perimenopausia en adelante. Es ahí donde cabe la intervención de mayor impacto personal y epidemiológico. El médico debe estar familiarizado con las pocas contraindicaciones de estrogenoterapia para ofrecer en ese caso terapias específicas para osteoporosis. No existe otro tratamiento mas costo efectivo que abordar integralmente el manejo de la posmenopausia con terapias de reposición hormonal adecuadas en dosis y tipo para cada caso individual.

La mayor parte de los/las pacientes que inician una terapia por osteoporosis requerirán tratamientos muy prolongados, pero es posible que dichas terapias reduzcan su eficacia para prevenir fracturas a lo largo del tiempo, mientras aumenta la probabilidad de efectos adversos. Pese a la limitada evidencia, parece seguro y costo-efectivo usar fármacos de alta adherencia como denosumab, hasta por 5 a 8 años por ahora, o bisfosfonatos por 5 años o tal vez un poco mas de tiempo, cuando el caso no es candidato a reposición hormonal o no tiene acceso a otras alternativas. Los estrógenos ya no tienen limitación de duración de su uso mientras no parezcan contraindicaciones, pero no son alternativa para inicio despues de 60 años de edad o al acumular mas de 10 años de menopausia sin haber recibido reposición hormonal. Los bisfosfonatos parecen ser la mejor alternativa a continuación de una terapia sin efecto residual, como es el caso de estrógenos, teriparatide o denosumab. En cambio, denosumab o anabólicos serían adecuados ante el fracaso de un bisfosfonato. El clínico tiene que escoger con buen juicio la mejor secuencia de tratamiento en cada caso individual ante la falta de evidencia para comparar resultados sobre fracturas¹⁹. nnn© SBG

References

1. LaCroix AZ et al. JAMA 2011 305:1305-1314
2. Anderson GL et al. Lancet Oncology, e-pub, March 7, 2012, doi:10.1016/S0140-6736(08)61345-8
3. Anderson GL et al. JAMA 2004; 291:1701-12
4. Cauley JA et al. JAMA 2003; 290:1729-38
5. Lindsay R et al. JAMA 2002; 287:2668-76
6. Lo JC et al. J Oral Maxillofac Surg 2010; 68(2):243-53
7. Smith MR et al. The Lancet, January 7, 2012; 379(9810):39-46

8. Kyrgidis A, Toulis KA. Osteoporosis Int 2011(22):369-370
9. Cosman F. Et al. J Bone Mineral Res 2009; 24(6):1110-5
10. Bukata SV, Puzas JE. Curr Osteop Reports 2010; 8(1):28-33
11. Sampson ER et al. Sci Transl Med 2011 sep 21 (3): 101ra93
12. Grosso A et al. Br J Clin Pharmacol 2008; 66(5):689-69
13. Compston J. Endocrine 2012; 41(1)11-8
14. Eastell R et al. J Bone Miner Res 2009; 24(4):726-36
15. Boonen S et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(3):852-60
16. Middleton ET et al. Osteoporos Int 2011; 19(12):1811-12
17. Kurland ES et al. Osteopor Int; 2004;(15): 992-7
18. Rittmaster RS et al. Arch Int Med 2004; 164: 2024-30
19. Briot K. Joint Bone Spine 2011; 78:545-9

OPTIMAL NUTRITIONAL LEVELS OF 25 OH VITAMIN D: HOW WE MEASURE THEM, SAFETY AND RISK OF SUPPLEMENTATION

DR. REINHOLD VIETH.

The optimum serum 25(OH)D concentration has been the subject of debate for many years. Bone health as being shown to relate to vitamin D nutrition through clinical trials as well as epidemiologic studies. The threshold for rickets and osteomalacia is a serum 25(OH)D less than 25 nmol/L. Government agencies interested in public health specify that serum 25(OH)D should be at least 50 nmol/L. Medical groups interested in the treatment or prevention of osteoporosis are focusing on 25(OH)D that is at least 75 nmol/L. Because vitamin D is such a potent compound (40,000 IU equals 1 mg) there is always a potential for excess. However, the therapeutic index for vitamin D (the margin of safety) is at least tenfold. This makes vitamin D a very safe compound in the medical context.

VITAMIN D AND GYNECOLOGICAL CANCER.

DR. R. VIETH

Virtually all tissues possess receptors that make them responsive to the active metabolite of vitamin D, called, 1,25(OH)₂D or calcitriol. Breast cancer in particular, has been associated with low vitamin D nutritional status. Breast cells have the ability to produce calcitriol and to use that compound as a means of communication between local cells into breast. Other gynecological cancers, it is common that patients affected by cancer have low levels of 25(OH)D [the measure of vitamin D nutrition]. Although the evidence is still evolving, vitamin D offers a very good benefit-to-risk profile, which should be considered for the benefit of the patient in relation to gynecological cancers.

CLASSICAL AND NON-CLASSICAL ACTIONS OF VITAMIN D.

DR. REINHOLD VIETH.

The classical action of vitamin D is in relation to calcium absorption and bone health. The vitamin D-derived hormone, calcitriol, increases in the circulation when dietary calcium is low, so that the intestine is stimulated to absorb calcium better. The non-classical actions of vitamin D affect many conditions including diabetes, multiple sclerosis, muscle function and cancer. For these, clinical research is just beginning. The important issues to discuss are the appropriate dosages and serum levels of 25(OH)D in relation to non-bone health. It is almost certain that the non-classical actions of vitamin D will require much higher 25(OH)D concentrations than the bone health aspects of this nutrient.

ADOLESCENTE OBESA. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

DRA. MARÍA INÉS MARTÍNEZ - URUGUAY

La escalada de obesidad en América Latina constituye un grave problema de Salud Pública. La OMS¹ estima que para el año 2020, estos países serán los que tengan la mayor prevalencia de obesidad del planeta. La infancia y la adolescencia no escapan a este pronóstico adverso, en la actualidad, ya es la enfermedad crónica más prevalente de estas etapas. Es uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría y en endocrinología infantil. La consulta ginecológica está vinculada al impacto de la obesidad sobre el eje reproductivo, tales como el adelanto de la pubertad o la menarca, la alteración del ciclo, acompañada o no de sangrados menstruales abundantes, con o sin hiperandrogenismo clínico.

Se trata de una manifestación única que responde a un origen multifactorial, confluyen determinantes genéticos, diferentes patologías, hasta iatrogenia, no obstante se acepta que el gran incremento en su prevalencia, obedece al desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético propio del estilo de vida actual.

Diagnóstico:

Las técnicas de medición directa del contenido graso corporal son poco accesibles en la práctica clínica diaria, de todos modos una correcta anamnesis junto a un examen físico exhaustivo, permite calcular el IMC, detectar factores de riesgo o presencia de comorbilidades, orientar al origen de la obesidad, valorar la familia y planificar una estrategia terapéutica.

De acuerdo con las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría a todas las niñas y adolescentes obesas se les solicitará los niveles de transaminasas, glucemia basal y perfil lipídico, que orientarán a la presencia de una esteatosis hepática y/o un síndrome metabólico. Otros estudios se pedirán en función de los datos obtenidos en la anamnesis y el examen físico

Tratamiento:

Sin lugar a dudas la prevención es la mejor estrategia terapéutica. Los que siguen son los tratamientos vigentes hasta el momento, en el orden en que habitualmente son indicados

1. No farmacológico

Cuando la adolescente es obesa, la base del tratamiento está constituida por el cambio en el estilo de vida, con un abordaje conductual, nutricional y de actividad física dirigido a la paciente y a su entorno: familia, colegio y comunidad.

Es el único tratamiento integral que ha demostrado ser eficaz para controlar la mayoría de los componentes del Síndrome Metabólico con la sola reducción del 5 – 10% de peso (evidencia 1), también se logra mejorar el ciclismo y disminuir el volumen de los sangrados.

2. Farmacológico

Se recomienda sólo en combinación con un amplio programa para perder peso que incluya dieta, ejercicio y modificación del comportamiento.

Con el uso de medicamentos, tan sólo se obtiene una pérdida de peso modesta, no más de 2 a 10kg. Generalmente durante los primeros 6 meses de uso

Existe gran expectativa acerca de los tratamientos en desarrollo, que contemplan los aspectos fisiopatológicos de la obesidad, cuyo mecanismo de acción está dirigido a la:

Disminución de la absorción de nutrientes a nivel periférico

- Generación de estímulos anorexígenos e inhibición del orexígeno

- Incremento periférico del gasto energético

- Modulación central del apetito y del gasto energético

3. Quirúrgico

La cirugía bariátrica en niñas y adolescentes se considera como último recurso cuando han fracasado las otras estrategias, en primer lugar las modificaciones en estilo de vida y en segundo lugar el tratamiento farmacológico.

Referencias

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>