

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

AFILIADA A LA INTERNATIONAL SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY (ISGE)
y a LA ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA (ALEG).

VOLUMEN XX - NÚMERO 1 - ABRIL DE 2013 - www.saeagre.org.ar - saeagre@saeagre.org.ar



SAEGRE

COMISIÓN DIRECTIVA 2012-2013

Presidenta

Dra. Susana Kopelman

Vicepresidenta

Dr. Damián Branca

Secretaria

Dra. Nora Moses

Prosecretaria

Dra. Doris Rodríguez Vidal

Tesorera

Dra. Laura Mitelberg

Protesorera

Dra. María Alejandra Belardo

Vocales Titulares

Dra. Sandra Demayo

Dra. Adriana Monastero

Dr. Domingo Mugnolo

Dra. Cecilia Fenili

Vocales Suplentes

Dra. Viviana Mesch

Dra. Jimena Soutelo

Dra. Martina Carro

Dra. Liliana Galluzzo

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente

Dr. Manuel Nölting

Secretaria

Dra. Sandra Demayo

Integrantes

Dr. Sebastián Gogorza

Dra. Inés de la Parra

Dra. Marta Cortelezzi

Dr. Héctor Miechi

Dr. Carlos Nagle

Dr. Oscar Bruno

Dr. Antonio Martínez

Dra. María Alejandra Belardo

Dra. Gabriela Berg

Dra. Claudia Peyrallo

COMITÉ EDITORIAL

Directora de Publicaciones

Dra. Alicia Jawerbaum

Subdirectora

Dra. Gabriela Berg

Colaboradores

Dra. Rosa Inés Barañao

Dr. Gabriel Faraj

Dra. Adriana Monastero

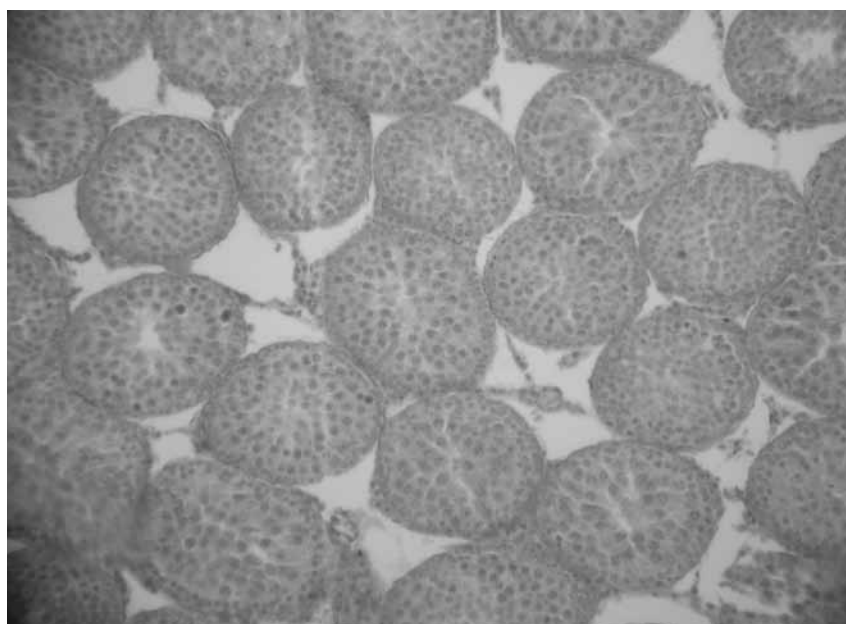
Dra. Jimena Soutelo

Dra. Claudia Peyrallo

Dra. Roxana Reynoso

Dr. Germán Van Thillo

Tapa



Tubos seminíferos en corte transversal de testículo de rata tratada con BPA.

Autor: Juan Manuel Gámez

SUBCOMISIONES 2013

Comisión Revisora de Cuentas

Titulares
Dr. Fabián Gómez Giglio
Dra. María Belén Pérez Lana
Dra. Claudia Peyrallo
Suplentes
Dra. Marisa Geller
Dra. María Eugenia Miranda
Dra. Silvia Morelli

Consejo Académico

Presidente
Dr. Manuel Nöling
Integrantes
Dr. Sebastián Gogorza
Dr. Antonio Tempone
Dr. Héctor Miechi
Dr. Carlos Allami
Dr. Claudio Chillik
Dra. Inés de la Parra
Dra. Marta Cortelezzi

Informática

Coordinadora
Dra. Adriana Monastero
Colaboradoras
Dra. Sandra Demayo
Dra. Liliana Galluzzo
Dra. Claudia Vélez

Relaciones Institucionales y Prensa

Coordinadores
Dr. Damián Branca
Dra. Dora Daldevich
Colaboradores
Dr. José Curto
Dra. Irene Dall'Agnoletta
Dr. Gabriel Faraj
Dra. Lidia D'amato
Dra. Viviana Mesch

Docencia e Investigación

Coordinadores
Dra. Inés de la Parra
Dr. Carlos Nagle
Investigación
Dra. Marta Cortelezzi
Dr. Claudio Chillik

Programa Nacional de Formación Superior y Educación Continua

Director
Dr. Carlos Allami
Integrantes
Dra. Nora Moses
Dra. Marta Cortelezzi
Dr. Héctor Miechi

Dr. Gabriel Fiszbajn
Dra. Roxana Reynoso
Dra. Mabel Martino
Dr. Antonio Martínez
Dra. María Teresa Nofal
Dr. Gabriel Faraj
Dr. Sebastián Gogorza
Dra. Silvia Oizerovich
Dra. Claudia Firpo
Dra. Graciela Galiana
Dra. Marisa Geller
Dra. Susana Kopelman

Coordinadores de Cursos y Jornadas

Dr. Domingo Mugnolo
Dra. María Alejandra Belardo
Dra. Jimena Soutelo
Dr. Fabián Gómez Giglio
Dra. Claudia Firpo
Dr. Benjamín Montenegro
Dra. Cecilia Fenili
Dra. Laura Mitelberg
Dra. Fabiana Sayegh
Dr. Ricardo Cuevas
Dra. Paula Martínez
Dra. Claudia Peyrallo
Dra. Ana Herrera
Dr. Juan Aguilera
Dr. Natalio Kuperman

Directores de Cursos

CURSO SUPERIOR PARAGUAY
Por SAEGRE

Dra. Nora Moses
Dra. Doris Rodríguez Vidal

Por Cegip
Dr. Miguel Ruoti
Dra. Fanny Corrales

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN BUENOS AIRES

Dra. Susana Kopelman
Dra. Claudia Peyrallo
Dra. Claudia Firpo

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN CÓRDOBA

Dr. Natalio Kuperman
Dra. Mónica Nañez
Dr. Domingo Mugnolo

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN ROSARIO

Dra. Patricia Perfumo
Dra. Mabel Martino

Comité de Certificación y Recertificación

Dr. Manuel Nöling
Dr. Héctor Miechi
Dr. Claudio Chillik
Dra. Graciela Lewitan
Dra. Roxana Reynoso
Dr. Gabriel Faraj

Investigación

Coordinadores
Dra. Marta Cortelezzi
Dr. Claudio Chillik

Comité de Ética Independiente

Integrantes
Dr. Héctor Miechi
Dr. Enrique Gadow
Dr. Eduardo Gago

Delegado ante la International Society of Gynecological Endocrinology

Dr. Héctor Miechi

Seguimiento y Contacto con el Socio

Coordinadora
Dra. Susana Pilnik

Coordinación de Filiales

Dr. Antonio Martínez
Dr. Domingo Mugnolo

Filial SUR

Director: Dr. Sergio García Ercoli
Filial NOA

Director: Dr. Juan José Aguilera

Filial Litoral

Directores: Dra. Irma Re

Dr. Sergio Ghersevich

Filial Cuyo

Directora: Dra. Fabiana Sayegh

Filial Córdoba – Centro

Director: Dr. Natalio Kuperman

Normalización de Conductas Médicas y Bioquímicas

Directoras

Dra. Marta Cortelezzi
Dra. María Alejandra Belardo

Bioquímicos

Dra. Verónica Amaral
Dra. Laura Boero
Dra. Cecilia Fenili
Dra. Elsa Filgueira
Dra. María Rosa Mongitore
Dr. Guillermo Rossi
Dra. Mónica Saavedra
Dra. Isabel Teres
Dra. Viviana Mesch
Dra. Graciela Galiana

Médicos

Dra. Silvia Ciamartori
Dr. Gabriel Faraj
Dra. Gladys Fernández
Dra. Graciela Lewitan
Dra. Laura Mitelberg
Dra. Claudia Peyrallo
Dra. Susana Pilnik
Dra. Doris Rodríguez Vidal
Dra. Silvia Oizerovich
Dr. Domingo Mugnolo

SECRETARÍA: Viamonte 2660 6° "D"
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
(1056) - Telefax: 4961-0290
saegre@arnetbiz.com.ar-web: www.saegre.org.ar



Diseño, Composición e Impresión: Gráfica Latina S.A.
Av. de los Constituyentes 3423 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: 4522-7888
info@graficalatina.com.ar / www.graficalatina.com.ar

2003 Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

ISSN 5053701. Propietario: Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Dirección Nacional del Derecho del Autor: N° 687222. SAEGRE no se responsabiliza por las opiniones vertidas por los autores

Esta publicación ha sido seleccionada y será indizada para la base de datos LILACS - Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud de publicaciones científicas y la base de datos BINACIS - Bibliografía Nacional en Ciencias de la Salud de Argentina. Estas bases de datos están accesibles desde el sitio de la Biblioteca Virtual en Salud de Argentina en <http://www.bvs.org.ar> y a nivel regional en el sitio <http://www.bireme.br>

Índice

Trabajo original

- Efectos de una dosis baja de bisfenol A sobre el eje reproductor de ratas machos prepúberes 5
Dres. Juan Manuel Gámez, Romina Penalba, Nancy Cardoso, Osvaldo Ponzo, Silvia Carbone, Matías Pandolfi, Pablo Scacchi, Roxana Reynoso

Actualización

- Síndrome metabólico en las distintas etapas de la vida 13
Dras. Marisa Geller, Susana Leiderman
- Apnea obstructiva del sueño en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) 19
Dra. Cecilia E. Calvar

Revisión

- Hormonas bioidénticas: ¿qué debemos saber? 31
Dras. Alejandra Belardo, Paola García, Marina Gelin
- Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos 36
Dras. María Laura Solana, Analía Paris

Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

- Estilos de vida en mujeres sometidas a fertilización in vitro: un estudio prospectivo 41
Fertility and Sterility. 2012; 97:697-670
Comentarios: *Dres. Germán Van Thillo y Martín Vilela*

Novedades bibliográficas

- Ultraestructura de ovocitos humanos maduros luego de vitrificación 43
Eur J Histochem. 2012;56:e38
- Efecto del tratamiento con esteroides y antibióticos en los resultados en ciclos de FIV con *assisted hatching* (eclosión asistida) 44
Human Fertility. 2012; 15:205-209
- La atorvastatina reduce la concentración de malondialdehído en pacientes con síndrome de ovario poliquístico 45
J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:3951-3955

- Calendario de eventos** 46
Reglamento de publicaciones 47

Index

Original article

- Effects of a low dose of bisphenol A on the reproductive axis of prepuberal male rats* 5
Drs. Juan Manuel Gámez, Romina Penalba, Nancy Cardoso, Osvaldo Ponzo,
Silvia Carbone, Matias Pandolfi, Pablo Scacchi, Roxana Reynoso

Updates

- Metabolic syndrome at different stages of life* 13
Drs. Marisa Geller, Susana Leiderman
- Obstructive sleep apnea in women with polycystic ovary syndrome* 19
Dr. Cecilia E. Calvar

Review

- Bioidentical hormones: What should we know?* 31
Drs. Alejandra Belardo, Paola García, Marina Gelin
- Complete insensitivity to androgen syndrome* 36
Drs. María Laura Solana, Analía Paris

Critical analysis of selected articles: experts' opinions

- Lifestyle behaviors in women undergoing in vitro fertilization: a prospective study* 41
Fertility and Sterility 2012; 97:697-670
Comments: Drs. Germán Van Thillo and Martín Vilela

Novel articles

- Ultrastructure of human mature oocytes after vitrification* 43
Eur J Histochem. 2012;56:e38
- Effect of steroid and antibiotic treatment during assisted hatching on IVF outcomes* 44
Human Fertility. 2012; 15:205-209
- Atorvastatin reduces malondialdehyde concentrations in patients with polycystic ovary syndrome* 45
J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:3951-3955

- Upcoming events** 46
Instructions for authors 47

Trabajo Original

Efectos de una dosis baja de bisfenol A sobre el eje reproductor de ratas machos prepúberes

Effects of a low dose of bisphenol A on the reproductive axis of prepuberal male rats

Méd. Juan Manuel Gámez; Méd. Romina Penalba; Dra. Nancy Cardoso; Dr. Osvaldo Ponzo; Bioq. Silvia Carbone; Dr. Matías Pandolfi; Dr. Pablo Scacchi; Dra. Roxana Reynoso

Laboratorio de Endocrinología, Facultad de Medicina UBA. Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina. Laboratorio de Neuroendocrinología y Comportamiento, Departamento de Biodiversidad y Biología Experimental, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales UBA
E-mail: rroxam@yahoo.com.ar

Resumen

El objetivo del presente trabajo fue estudiar el efecto de una dosis baja de bisfenol A (BPA) sobre el eje reproductor de ratas macho prepúberes, expuestas durante la gestación y la lactancia.

Se trató a ratas hembra preñadas con una dosis aproximada de exposición de BPA de 3 µg, administrado en el agua de bebida, y el tratamiento continuó durante la lactancia. Las crías macho fueron sacrificadas a los 35 días de vida, etapa prepuberal. Se evaluó el peso corporal durante el desarrollo de las crías y al momento del sacrificio, como así también los pesos testiculares y de vesículas seminales y sus respectivos pesos relativos. Las ratas se sacrificaron por decapitación y se recolectó sangre troncal para la determinación de LH, FSH y testosterona. Se realizó además estudio histológico de tejido testicular. El peso corporal al momento del sacrificio fue significativamente superior en el grupo expuesto a BPA en comparación con el grupo control; el peso testicular disminuyó significativamente; el peso de vesículas seminales y los pesos relativos de testículo y de vesículas seminales no se modificaron con el tratamiento.

Los niveles de LH y FSH se incrementaron significativamente con el tratamiento y los de testosterona no mostraron cambios significativos. El estudio histológico mostró la luz de los túbulos seminíferos disminuida por la presencia de células inmaduras de la serie espermática. Nuestros resultados demuestran que la exposición a bajas dosis de BPA durante la gestación y la lactancia altera la normal función del eje reproductor de ratas macho prepúberes.

Palabras clave: bisfenol A, eje reproductivo, ratas macho prepúberes.

Abstract

The objective of the present work was to study the effect of a low dose of bisphenol+ A (BPA) on the reproductive axis of prepuberal male rats, exposed to it

during gestation and lactation period. Pregnant female rats were treated with an estimated average dose of exposure of 3 ug/kg/day of BPA, administered in drinking water, this treatment continued during lactation period. Male pups were sacrificed at 35 day of life, at prepuberal stage. Body weight was evaluated during development of the pups and at the moment of sacrifice, testis and seminal vesicles weight was determined and relative weights were also analyzed. Rats were sacrificed by decapitation and troncal blood was collected in order to determined LH, FSH and testosterone serum levels. Histological studies of testis tissue were also performed. Body weight at the moment of sacrifice was significantly higher than control group body weight, testis weight decreased significantly, meanwhile seminal vesicle weights and relative weights were not modify by treatment. LH and FSH serum level were increased by treatment and testosterone did not show changes. Histological studies showed the lumen of seminal tubes was reduced due to the presence of immature cells of the spermatic lineage. Our results demonstrated that exposure to a low dose of BPA during gestation and lactation alters the normal function of the reproductive axis of prepuberal male rats.

Key words: bisphenol A, reproductive axis, prepuberal male rats.

Introducción

Los disruptores endocrinos (DE) han sido definidos por la Agencia de Protección Ambiental Norteamericana (U.S. EPA), como: "Sustancias exógenas al organismo, naturales o sintéticas, que interfieren con la producción, liberación, transporte, metabolismo, unión, acción biológica o eliminación de las hormonas responsables del mantenimiento de la homeostasis y regulación del desarrollo" (1).

Datos bibliográficos sugieren que los DE son capaces de actuar sobre los distintos niveles del eje reproductor (hipotálamo-hipófisis-gónadas). Actualmente se

considera que los mecanismos de desarrollo y la programación del eje durante la vida fetal pueden ser la ventana de mayor sensibilidad para afectar de forma permanente la actividad de este eje endocrino. Los estadios más vulnerables a la disrupción endocrina parecen ser el período prenatal y posnatal temprano, ya que es el momento en que los órganos y los sistemas neurales experimentan cambios rápidos. La organización del control neuroendocrino del eje reproductor, por ejemplo, no está completa al momento del nacimiento y permanece sensible, por lo tanto, a la interacción de los esteroides o de los DE en el período neonatal. La pubertad y la perimenopausia también son períodos sensibles a la disrupción, debido a los cambios hormonales que ocurren durante su transcurso (2).

El bisfenol A (BPA) es un DE utilizado en la fabricación de plásticos policarbonatos, que están presentes en la mayoría de los envases alimenticios, resinas epoxi que cubren el interior de las latas de conserva, fabricación de pegamentos de uso habitual, cañerías y selladores dentales usados en odontología. Estudios previos han demostrado que el BPA interfiere con la actividad de los estrógenos endógenos, modificando las vías de transducción y mecanismos de acción de estas hormonas sexuales en los diversos tejidos blanco. Algunos de estos efectos estarían mediados por la capacidad del BPA de unirse a ambas isoformas del receptor estrogénico, $ER\alpha$ y $ER\beta$, lo que pondría en marcha vías de señalización intracelular, que modificarían de manera variable la expresión de genes respondedores a los estrógenos (3-6). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el BPA actuaría vía receptores de membrana y podría activar cascadas de señalización intracelular a muy bajas concentraciones. Por otra parte, se ha descrito que el BPA posee también actividad antiandrogénica ya que al unirse al receptor de andrógenos (AR) inhibe su interacción con la hormona esteroidea, la translocación nuclear del propio receptor y la interacción de AR con su coactivador (7). Asimismo, estudios de Ramos y cols. han demostrado que la exposición a BPA durante la gestación produce disminución de la expresión del receptor androgénico (8).

Datos epidemiológicos muestran un incremento notorio de trastornos de la función reproductiva tanto en animales como en el hombre, lo que sugiere una posible relación entre éstos y el creciente número de DE presentes en el medio ambiente. Los principales efectos de la exposición a los DE sobre la fertilidad masculina incluyen: deterioro de la calidad del espermatozoide, alta incidencia de criptorquidia e hipospadias, aumento de la incidencia de cáncer testicular y de próstata, entre otros (9,10).

Reportes previos demuestran que en ratas macho la exposición a una dosis de BPA de 2,4 μg entre

los días 21 y 35 de vida posnatal disminuye los niveles séricos de LH y testosterona. Dicha exposición se asoció además a un aumento del tamaño prostático, disminución del peso del epidídimo y de la producción diaria de espermatozoides (11).

Considerando estos hallazgos previos, el objetivo de este trabajo fue estudiar los efectos de una dosis baja (3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) de BPA sobre el eje reproductor de ratas macho prepúberes expuestas al DE durante la gestación y la lactancia.

Materiales y métodos

Animales y tratamiento

Se utilizaron ratas Wistar hembra (peso 250-300 g) provenientes del Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Los animales fueron alojados individualmente en jaulas metálicas con viruta de madera, mantenidos en un ambiente de luz y temperatura controladas (período de luz de 07:00 a 19:00 h, T: 22-24 °C) y con acceso al alimento y al agua de bebida *ad libitum*. Los experimentos comenzaron luego de la aclimatación al ciclo de luz-oscuridad durante una semana, momento en el cual una rata Wistar macho (peso 300-350 g) y una hembra fueron alojadas en una misma jaula, hasta que el apareamiento fue confirmado por la presencia del tapón vaginal. El día de su aparición fue considerado día de gestación 0 (DG0). Las hembras preñadas fueron separadas y colocadas individualmente en cajas metálicas. Se administró a las ratas madre etanol 0,1% (grupo control, n=10) o BPA (4,4'-isopropylidene-diphenol, MP Biomedicals LLC, Germany) disuelto en etanol (grupo tratado, n=10), desde el inicio de la gestación (DG 0) y durante el período de lactancia, 21 días luego del nacimiento (DPN 21), momento en el cual las crías macho fueron destetadas, finalizando así el período de tratamiento. Los animales fueron sacrificados a los 35 días de vida, etapa prepuberal.

El BPA fue disuelto en etanol 100% hasta una concentración de 0,3 mg/ml; se realizó posteriormente una dilución 1:10 con agua corriente para obtener una concentración de BPA de 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ realizando luego una dilución 1:1000 para llegar a la concentración final de 30 μg . La dosis aproximada de exposición (DAE) fue de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Estas estimaciones fueron realizadas mediante la observación y medición de la diferencia de cantidad de agua colocada inicialmente en la botella y la cantidad remanente al día siguiente. Los cálculos asumen que toda el agua faltante en la botella fue consumida, no se tuvo en cuenta una posible pérdida o evaporación del agua o la pérdida de actividad del BPA durante el período de 24 h. El nivel de BPA que afectó a las crías durante la gestación o el ingerido posnatalmente por las crías durante el período de lactancia no fueron tenidos

en cuenta en estos experimentos. Es importante tener en cuenta que la dosis baja que produce efectos adversos (LOAEL) establecida para el BPA por la U.S. EPA es de 50 mg/kg/día y la dosis considerada segura para el humano es de 50 µg/kg/día (12). La dosis utilizada en estos experimentos fue similar a la mayor dosis de exposición humana reportada en trabajos previos (13,14). Por otra parte, es importante aclarar que la ruta de administración oral fue elegida para mimetizar la ruta más común de exposición al BPA en los humanos.

Efecto del BPA sobre el desarrollo

Luego del nacimiento, se determinó el número de crías, se realizó un examen físico detallado y se controló el peso a lo largo de su crecimiento y hasta el día del sacrificio, momento en el cual se determinó el peso de órganos sexuales y el peso corporal. Finalmente se calcularon los pesos relativos de cada órgano ([peso órgano/peso corporal-peso órgano] x 100).

Efecto del BPA sobre hipófisis y órganos reproductores

Para evaluar los efectos del BPA sobre las gonadotropinas, la secreción de testosterona y la morfología de órganos reproductores, luego de la decapitación se recolectó sangre troncal y se determinó la concentración sérica de LH y FSH por radioinmunoensayo (RIA), y de testosterona por electroquimioluminiscencia (EQLIA). A su vez, se extrajeron los testículos para realizar los estudios histológicos correspondientes.

Determinación de LH, FSH y testosterona

La concentración sérica de LH fue determinada por duplicado utilizando un radioinmunoensayo (RIA) con doble anticuerpo. El material para los ensayos fue provisto por el NIAMDD *Rat Pituitary Program*. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron del 8% y 10%, respectivamente. Los resultados se expresan en ng/ml de acuerdo con la preparación de los estándares de referencia (rat LH-IRP1). La concentración sérica de FSH fue determinada por duplicado utilizando un radioinmunoensayo (RIA) con doble anticuerpo. Los materiales para el ensayo fueron provistos por el NIAMDD *Rat Pituitary Program*. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron del 8% y 10%, respectivamente. Los resultados se expresan en ng/ml de acuerdo con la preparación de los estándares de referencia (rat FSH-IRP1). La concentración sérica de testosterona fue determinada por un inmunoensayo competitivo provisto por VITROS (*Immunodiagnostic Products Estradiol Reagent Pack, Ortho Clinical Diagnostics by Johnson and Johnson Company*). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron del 3,1% y 7,0% respectivamente. Los resultados se expresan en pg/ml.

Estudios histológicos

Posteriormente a la disección, cortes de testículos fueron fijados durante 24 h por inmersión en líquido de Bouin a 4 °C. Luego las muestras fueron deshidratadas utilizando concentraciones crecientes de etanol, aclaradas en xileno y embebidas en Paraplast durante 6 horas (Fisherbrand, Fisher, WA, USA). Se realizaron cortes transversales de 7 µm con micrótopo, se montaron en portaobjetos gelatinizados y se colorearon con la técnica de hematoxilina-eosina y tricómico de Mason. Finalmente las secciones fueron examinadas con un microscopio Nikon microphot fx y fotografiadas digitalmente (Nikon, Coolpix 4500).

Análisis estadístico

Las diferencias entre medias de 2 grupos experimentales fueron calculadas por el test de Student. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados

Efectos del bisfenol A sobre el desarrollo

1. Determinación del peso corporal

El peso de los animales fue controlado periódicamente desde el día del nacimiento hasta el día del sacrificio (días 1, 7, 14, 21 y 35 días). Los animales tratados con BPA mostraron un descenso significativo de su peso corporal al nacer y a los 7, 14 y 21 días de vida; se observó un aumento significativo de este a los 35 días de vida, ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ **** $p < 0,0001$ vs. control (FIGURA 1).

2. Observación de descenso testicular

Se realizó por examen macroscópico la observación de descenso testicular entre los días 16 y 22 de vida de los animales, no se encontraron alteraciones en este parámetro del desarrollo en los animales tratados.

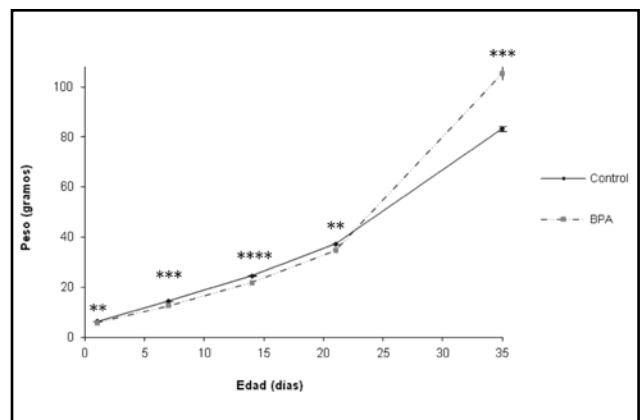


Figura 1. Peso corporal de los animales desde el día del nacimiento hasta el día del sacrificio (días 1, 7, 14, 21 y 35 días). ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ **** $p < 0,0001$ vs. control.

3. Peso testicular, peso de vesículas seminales y pesos relativos

Se pesaron los testículos y vesículas seminales (VS) extraídos luego del sacrificio y se calculó su peso relativo (PR), $PR = (\text{peso tejido/peso corporal}) - (\text{peso tejido}) \times 100$, relacionando así el peso del tejido al peso corporal del animal. Se observó una disminución estadísticamente significativa del peso testicular. El peso de vesículas seminales mostró una tendencia a la disminución, que no fue estadísticamente significativa. Los pesos relativos correspondientes no sufrieron modificaciones. En la Tabla I se muestra además el peso corporal al momento del sacrificio (35 días), como se comentó previamente este mostró un aumento significativo en los animales expuestos a BPA con respecto al grupo control (TABLA I). ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ vs. control.

Efectos del BPA sobre la hipófisis y órganos reproductores

Efectos del bisfenol A a nivel hipofisario

1. Determinación de los niveles séricos de gonadotropinas, LH y FSH

Se observó un aumento significativo de los niveles de LH y FSH en los animales expuestos a BPA (FIGURAS 2 y 3), * $p < 0,05$ vs. control.

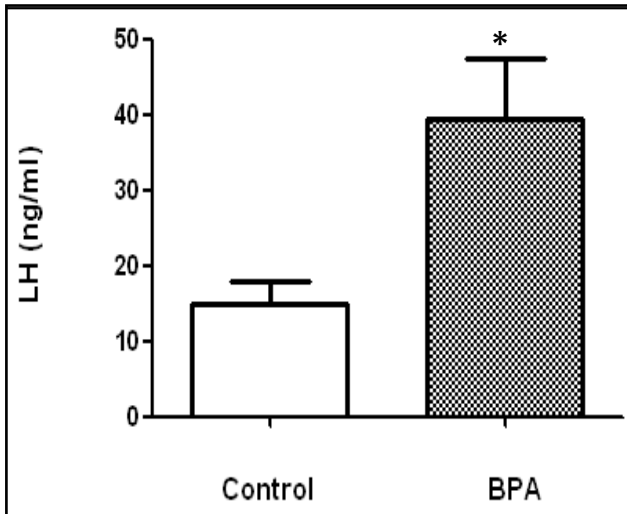


Figura 2. Niveles séricos de LH. Cada columna representa la media \pm SEM (n=6-11), * $p < 0,05$ vs. control.

Efectos del bisfenol A a nivel testicular

1. Niveles de testosterona

Los niveles séricos de testosterona no se modificaron significativamente en los animales tratados respecto de los controles (FIGURA 4).

2. Estudios histológicos

El estudio histológico mostró que la luz de los túbulos seminíferos de los animales expuestos a BPA se encontraba ocupada por células inmaduras de la serie espermática (FIGURAS 5 y 6).

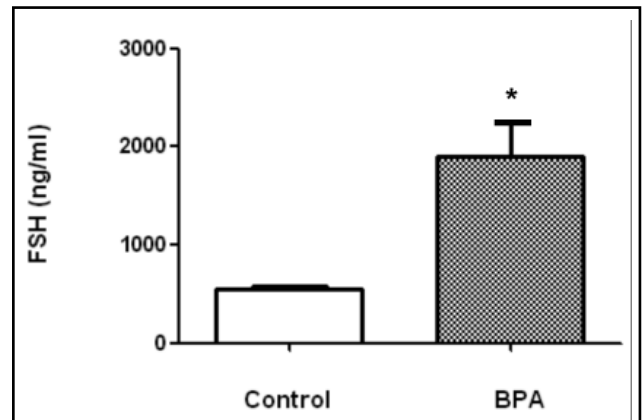


Figura 3. Niveles séricos de FSH. Cada columna representa la media \pm SEM (n=6-11), * $p < 0,05$ vs. control.

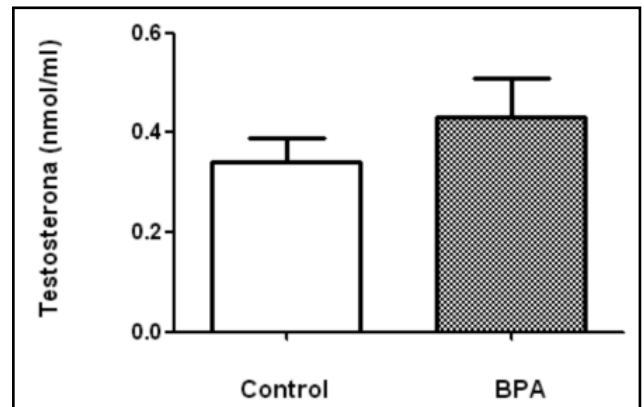


Figura 4. Niveles séricos de testosterona. Cada columna representa la media \pm SEM (n=8-12).

	CONTROL	BPA
Peso corporal (g)	83,3 \pm 1,0	105,5 \pm 2,6***
Peso testicular (g)	0,358 \pm 0,007	0,304 \pm 0,007 **
Peso de vesícula seminal (g)	0,050 \pm 0,005	0,040 \pm 0,006
Peso testicular relativo	0,363 \pm 0,008	0,339 \pm 0,004
Peso de VS relativo	0,058 \pm 0,007	0,049 \pm 0,004

Tabla I. Peso corporal, testicular y vesículas seminales y pesos relativos al momento del sacrificio.. ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ vs. control

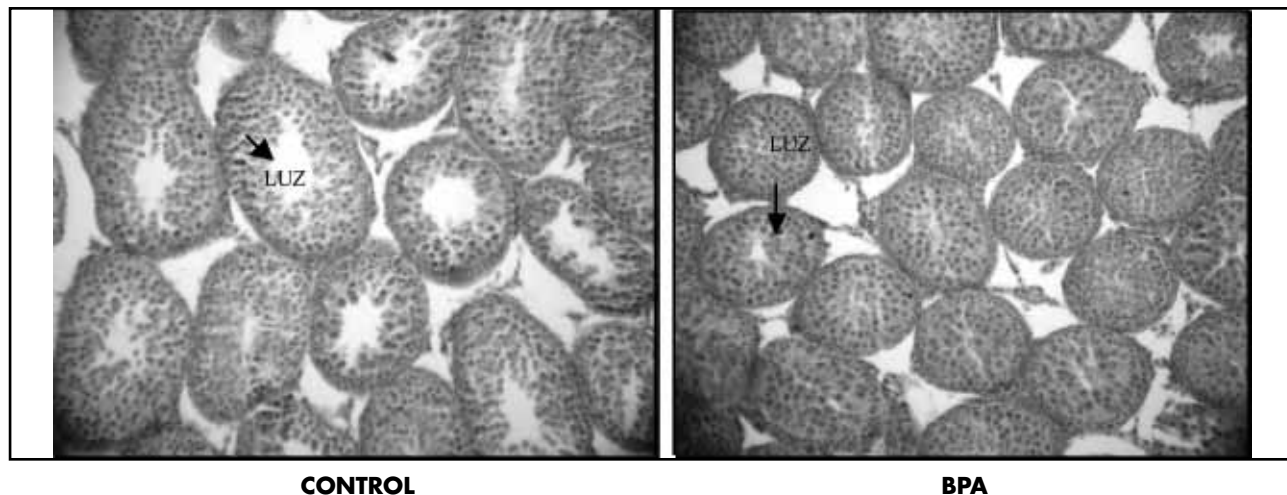


Figura 5. Detalle de túbulos seminíferos en cortes transversales de testículos de ratas control y tratadas. Aumento: 125X.



Figura 6. Se observa a mayor detalle la ocupación de las luces de los túbulos seminíferos por restos celulares de la serie espermática. CS: células de Sertoli. Aumento: 400X.

Discusión

Los resultados demuestran que la exposición a una dosis baja de BPA durante las etapas pre y posnatal modifica la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en ratas macho prepúberes.

Al analizar los parámetros de desarrollo, se observó en los animales tratados con BPA una disminución significativa de su peso corporal al nacer y a los 7, 14 y 21 días de vida, y se observó un aumento significativo de éste a los 35 días de vida. Otros autores han reportado variaciones en el peso corporal y los resultados al respecto son controvertidos. Kwon y cols. (15) no observaron cambios en el peso corporal de ratas de la cepa Sprague-Dawley expuestas a altas dosis de BPA durante

la gestación y la lactancia, administrando BPA por vía oral mediante una sonda. Rubin y cols. (16) reportaron aumento de pesos corporales en crías hembra de madres tratadas desde el día 6 de preñez y hasta la lactancia, cuando el BPA se administró por vía oral en el agua de bebida, en un diseño experimental semejante al empleado por nosotros. Los distintos resultados obtenidos por los grupos de trabajo podrían estar relacionados con la dosis y vía de administración, o bien con la cepa de animales utilizados, como ha sido reportado previamente (17). El incremento de peso corporal observado en nuestros animales a los 35 días de vida podría estar relacionado con la presencia de receptores para estrógenos en el tejido adiposo. El metabolismo del tejido adiposo es

modulado por hormonas esteroideas, por lo tanto, puede ser afectado por los DE; en este sentido, estudios realizados *in vitro* con líneas celulares humanas han demostrado que el BPA estimula la acumulación de lípidos (18). Por otra parte, se ha reportado que la exposición a BPA durante el período peri y posnatal incrementa la masa de tejido adiposo y los niveles de colesterol sérico en ratones (19). La unión de BPA a receptores estrogénicos podría regular la función del adipocito y ser responsable del incremento de peso observado a los 35 días de vida en nuestros animales. El peso testicular mostró una disminución significativa, mientras que el peso de las vesículas seminales, efector androgénico, mostró una tendencia a la disminución pero esta no resultó estadísticamente significativa. Los respectivos pesos relativos mostraron también una tendencia a la disminución que no fue significativa. El peso testicular depende en gran medida del número de células de Sertoli. La proliferación de estas células ocurre en un preciso período que se inicia durante la vida fetal y continúa durante la vida neonatal (20). En nuestros animales, el peso testicular descendió con el tratamiento y de acuerdo con las observaciones histológicas, las células de Sertoli podrían encontrarse afectadas en su morfología. Estos efectos estarían dados por la unión del BPA a los receptores estrogénicos (ER β) presentes en las células de Sertoli. Estos receptores se expresan en etapas tempranas del desarrollo, precisamente en la etapa fetal y en etapas posteriores (21). El BPA al unirse a ellos podría alterar la morfología de estas células y, además, podría reducir su número y, consecuentemente, ocasionar modificación del peso testicular y la organización tubular (22). En este sentido, el estudio histológico mostró que la luz tubular se encontraba ocupada por células inmaduras de la serie espermática, este hallazgo sugiere un efecto indirecto del BPA sobre el epitelio germinal, como se ha descrito previamente (23). Es conocido que la translocación de células germinales del compartimiento basal al luminal ocurre por cambios conformacionales en el margen lateral de las células de Sertoli, por lo tanto, la presencia de células inmaduras de la serie espermática en la luz del túbulo podría deberse a hipoplasia o hipertrofia de las células de Sertoli. Con respecto al efecto del BPA a nivel hipofisario, observamos un aumento significativo de los niveles séricos de gonadotropinas, LH y FSH, los cuales no fueron acompañados de cambios significativos en los niveles séricos de testosterona. En un trabajo previo hemos reportado disminución significativa de los niveles de testosterona, LH y FSH en animales expuestos durante la gestación y la lactancia a una dosis aproximada de exposición de 2,5 mg/kg/día y estudiados durante la etapa prepuberal (24). Akingbemi y cols. (11) observaron efectos similares cuando los animales fueron expuestos

durante la misma etapa a dosis bajas de BPA (2,4 μ g). Sin embargo, cuando los animales fueron expuestos a la misma dosis pero desde la etapa prepuberal hasta la adultez, encontraron un patrón similar al obtenido por nosotros en este trabajo; aumento de LH sin cambios en los niveles de testosterona. De lo expuesto en este trabajo y en otros realizados por diversos autores, se desprende que los niveles de gonadotropinas y de testosterona también serían dependientes de la dosis de exposición y de la etapa del desarrollo en la que se exponen y estudian los animales.

El aumento de los niveles séricos de LH observado en nuestros animales podría deberse a que a esta dosis baja el BPA podría estar ejerciendo su efecto antiandrogénico interfiriendo en la unión de testosterona a sus receptores en hipotálamo e hipófisis, como así también provocando una disminución de la expresión del receptor androgénico a estos niveles, como se ha reportado previamente (7,8). De esta manera, el BPA impediría el *feed-back* negativo ejercido fisiológicamente por la testosterona. Por otra parte, los animales tratados mostraron también un aumento significativo de los niveles séricos de FSH, el que podría deberse a un efecto del BPA sobre la secreción de inhibina. Es probable que el BPA disminuya la secreción de esta hormona, lo que llevaría a un aumento en los niveles séricos de esta gonadotropina. Sería importante entonces determinar los niveles de inhibina en futuros trabajos para confirmar los efectos del BPA sobre las células de Sertoli y sobre la secreción de esta hormona (25). Con respecto al efecto del BPA sobre la testosterona, se ha reportado previamente un efecto inhibitorio de este DE sobre las enzimas de biosíntesis de este esteroide (11). Este efecto no fue observado en nuestros resultados, los niveles séricos de testosterona no mostraron cambios significativos y es probable que esto se deba a un mecanismo compensatorio activado "in vivo", como por ejemplo, el incremento de la secreción de LH.

Nuestros datos demuestran que la exposición a una baja dosis de BPA durante la gestación y la lactancia altera el normal funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal de animales prepúberes. Estos resultados además refuerzan los hallazgos planteados por diversos autores sobre la importancia del momento de exposición del individuo al DE y la dosis a la cual está expuesto.

Referencias

1. COM706. Comisión de las Comunidades Europeas. Estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos (Sustancias de las que se sospecha interfieren en lo sistemas hormonales de seres humanos y animales). Bruselas, 1999.

2. Mostafa RM, Mirghani Z, Moustafa KM, Moustafa YM, El Hefnawi MH. New chapter in old story: Endocrine disrupters and male reproductive system. *Journal of Medical Sciences Research*. 2007; 2:33-41.
3. Adachi T, Yasuda K, Mori C, Yoshinaga M, Aoki N, Tsujimoto G, et al. Promoting Insulin secretion in pancreatic islets by means bisphenol A and non-ylphenol via intracellular estrogen receptors. *Food Chem Toxicol*. 2005;43(5):713-719.
4. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect*. 2006;114(1):106-112.
5. Gould JC, Leonard LS, Maness SC, Wagner BL, Conner K, Zacharewski T, et al. Bisphenol A interacts with the estrogen receptor alpha in distinct manner from estradiol. *Mol Cell Endocrinol*. 1998;142(1/2):203-214.
6. Wetherill Y, Akingbemi B, Kanno J, McLachlan J, Nadal A, Sonnenschein C, et al. In vitro molecular mechanisms of Bisphenol A action. *Toxicol*. 2007;24:178-198.
7. Lee HJ, Chattopadhyay S, Gong EY, Ahn RS, Lee K. Antiandrogenic effects of bisphenol A and non-ylphenol on the function of androgen receptor. *Toxicol Sci*. 2003;75(1):40-6.
8. Ramos J, Varayoud J, Kass L, Rodriguez L, Muñoz de Toro M, Luque E. Bisphenol a induces transient and permanent histofunctional alterations of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in prenatally exposed male rats. *Endocrinology*. 2003;144:3208-3215.
9. Carlsen E, Giwerman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J*. 1992;305:609-13.
10. Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:77-90.
11. Akingbemi B, Sottas C, Koulova A, Klinefelter G, Hardy M. Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen Bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells. *Endocrinology*. 2004;145:592-603.
12. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009;30:293-342.
13. Olea N, Pulgar R, Perez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, et al. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect*. 1996;104:298-305.
14. Tohei A, Suda S, Taya K, Hashimoto T, Kogo H. Bisphenol A inhibits testicular functions and increases luteinizing hormone secretion in adult male rats. *Exp Biol Med*. 2001;226(3):216-221.
15. Kwon S, Stedman DB, Elswick BA, Cattley RC, Welsch F. Pubertal development and reproductive functions of Crl:CD Sprague-Dawley rats exposed to bisphenol A during prenatal and postnatal development. *Toxicol Sci*. 2000;55:399-406.
16. Rubin B, Murray M, Damassa D, King J, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of Bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity and plasma LH levels. *Environ Health Perspect*. 2001;109:675-680.
17. Watanabe S, Wang RS, Miyagawa M, Kobayashi K, Suda M, Sekiguchi S, et al. Short communication imbalance of testosterone level in male offspring of rats perinatally exposed to bisphenol A. *Ind Health*. 2003;41(4):338-341.
18. Wada K, Sakamoto H, Nishikawa K, et al. Lifestyle related diseases of the digestive system: endocrine disruptors stimulate lipid accumulation in target cells related to metabolic syndrome. *J Pharmacol Sci*. 2007;105:133-7.
19. Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H. Perinatal and postnatal exposure to bisphenol A increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. *J Atheroscler Thromb*. 2007;14:245-52.
20. Sharpe RM, Atanassova N, McKinnell C, Parte P, Turner KJ, Fisher JS, et al. Abnormalities in functional development of the Sertoli cells in rats treated neonatally with diethylstilbestrol: a possible role of estrogens in Sertoli cell development. *Biol Reprod*. 1998;59:1084-1094.
21. Williams K, McKinnell CM, Saunders PTK, Walker M, Fisher JS, Turner KJ, et al. Neonatal exposure to potent and environmental oestrogens and abnormalities of the male reproductive system in the rat: evidence for importance of the androgen-oestrogen balance and assessment of the relevance to man. *Human Reproductive Update*. 2001;7(3):236-247.
22. Berndtson WE, Thompson TI. Changing relationship between testis size, Sertoli cell number and spermatogenesis in Sprague-Dawley rats. *J Androl*. 1990;11:429-435.
23. Atanassova N, McKinnell C, Turner KJ. Comparative effects of neonatal estrogen exposure of male rats to potent and weak environmental estrogens on pubertal onset of spermatogenesis and the relationship to adult testis size and fertility; evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. *Endocrinology*. 2000;141:3898-3907.

24. Cardoso N, Pandolfi M, Ponzo O, Carbone S, Szwarcfarb B, Scacchi P, et al. Evidence to suggest glutamic acid involvement in Bisphenol A effect at the hypothalamic level in prepubertal male rats. *Neuroendocrinol Lett.* 2010;31(4):101-105.
25. Cardoso N, Pandolfi M, Lavalle J, Carbone S, Ponzo O, Scacchi P, et al. Probable gamma amino

butyric acid involvement in Bisphenol A effect at the hypothalamic level in adult male rats. *J Physiol Biochem.* 2011;67(4):559-67.

Agradecimientos: este trabajo se llevó a cabo con fondos provistos por Subsidio UBACYT. Proyecto M434, Universidad de Buenos Aires.

Actualizaciones

Síndrome metabólico en las distintas etapas de la vida *Metabolic syndrome at different stages of life*

Dra. Marisa Geller¹, Dra. Susana Leiderman²

¹ Médica ginecóloga, Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Directora Médica de Procrearte filial Nordelta, Red de medicina reproductiva y molecular, Miembro Fundador del Grupo Arkhèn, grupo de docencia, asistencia e investigación en Medicina. mgeller@arnet.com.ar

² Médica endocrinóloga, Codirectora de la Carrera de Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva de la Universidad Favaloro, Miembro Fundador del Grupo Arkhèn, grupo de docencia, asistencia e investigación en Medicina.

Resumen

El síndrome metabólico (SM) tiene una alta frecuencia que incluso continúa en ascenso y se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes 2 (DM2). El SM se desencadena por múltiples factores de riesgo, los más importantes son la obesidad abdominal y la insulinoresistencia (IR). Otras condiciones asociadas incluyen el sedentarismo, la edad, el hiperandrogenismo, la posmenopausia y la predisposición genética o étnica.

El SM en la edad fértil se relaciona mayormente con el síndrome de ovario poliquístico (SOP) ya que es una entidad que se asocia con alteraciones metabólicas como la dislipidemia, la obesidad y la IR. Esta última juega un rol muy importante en la iniciación y la perpetuación de las manifestaciones patológicas del SM.

En la menopausia hay un aumento en el riesgo de ECV, y la enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte en ese grupo etario. Se estima que la mitad de los eventos cardiovasculares se deben al SM. El riesgo de padecer una ECV aumenta con la edad y con la menopausia, probablemente por los cambios metabólicos que ocurren en la transición de la premenopausia a la posmenopausia. En muchas mujeres, varios de los componentes del SM (adiposidad abdominal, IR y dislipidemia) aparecen con el déficit estrogénico.

El SM resulta de la asociación entre varios factores alterados tanto en el metabolismo lipídico como en la inflamación y la coagulación, todos ellos en un complejo interjuego con las hormonas sexuales.

Abstract

The prevalence of the metabolic syndrome (MetS) is increasing and is associated with increased risk of developing cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes mellitus (T2D). The MetS has many risk factors and the most important ones are abdominal obesity and insulin resistance (IR). Other related components include sedentarism, age, hyperandrogenism,

postmenopause and the influence of genetics, race and ethnicity.

The MetS in young women is related to polycystic ovarian syndrome (PCOS) that is associated with metabolic disorders such as dyslipidemia, obesity and IR. The latter plays a very important role in the development of the pathological components of the MetS.

CVD risk increases after the menopause and is the primary cause of death in women of this age. Half of the cardiovascular events are due to MetS. The risk of having a CVD increases with age and with menopause, probably because of the metabolic changes that occur as women transition from premenopause to postmenopause. In many women features of the MetS (abdominal adiposity, IR and dyslipidemia) emerge with estrogen deficiency.

The MetS is the integral of various factors of lipid metabolism, inflammation and coagulation, all in a complex interplay with sex hormones.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es una de las entidades de las que más se habla y se publica hoy en día. Esto se debe principalmente a su alta frecuencia que incluso continúa en ascenso y a su vez, por su clara asociación con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (1).

Si bien se comenzó a mencionar más al SM desde que se consensuaron algunas definiciones, ya en 1923 Kylin encontró una asociación entre hipertensión, hiperglucemia y gota. Estos componentes coexisten más frecuentemente de lo que se esperaría por el azar. El primero en entender el rol de la obesidad visceral en el SM fue Vague, quien en 1947 publicó sobre la diferenciación sexual como factor determinante de las formas de obesidad (androide y ginoide). Recién en los años noventa, Despres estableció la asociación entre la obesidad visceral y la insulinoresistencia (IR). En 1988, Reaven acuñó el término síndrome X para describir la interrelación

entre la IR, la hipertensión arterial, la DM2 y la ECV, conocida como “cuarteto de la muerte” (2). Actualmente contamos con más de una definición, lo que genera una gran controversia (ver Tabla I). La primera fue la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998, que puso énfasis en la IR, la tolerancia alterada a la glucosa o la DM que tenían que estar presentes para hacer diagnóstico (3). En 2001 surge la definición del NCEP: ATPIII (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) que difiere de la de la OMS en que no exige la presencia de IR para hacer diagnóstico (4). El objetivo primario fue la identificación de individuos con alto riesgo de padecer una ECV más allá de los factores de riesgo cardíacos. En 2006, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) define al SM haciendo hincapié en la obesidad central y propone límites de corte para la circunferencia de cintura propios de cada etnia (5). En el 2009, en el afán de unificar las diferentes clasificaciones, se reúnen la IDF y la *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI) y se ponen de acuerdo en una nueva definición en la cual la obesidad abdominal no debe ser un prerrequisito para el diagnóstico del SM, sino uno de los cinco criterios, y que el diagnóstico debe realizarse con la presencia de 3 de 5 de los factores de riesgo (aumento de la circunferencia de cintura, de los triglicéridos, de la glucosa, de la presión arterial y la disminución de la HDL) (6). A pesar de esta última definición, la mayoría de los trabajos de investigación siguen utilizando la clasificación del ATPIII para definir el SM.

En la actualidad no se sabe si el SM tiene una sola causa pero pareciera ser que se desencadena por múltiples factores de riesgo. Los más importantes son la obesidad abdominal y la IR. Otras condiciones asociadas incluyen el sedentarismo, la edad, el hiperandrogenismo, la posmenopausia y la predisposición genética o étnica (7).

Se estima que en los Estados Unidos y Europa la prevalencia del SM es del 23-24% y va aumentando con la edad. Los estudios prospectivos muestran que el

SM confiere un aumento del doble en el riesgo de ECV y de cinco veces de padecer DM2.

Síndrome metabólico en edad reproductiva

El SM en edad fértil se relaciona mayormente con el síndrome de ovario poliquístico (SOP) ya que es una entidad que se asocia con alteraciones metabólicas como la dislipidemia, la obesidad y la IR. Esta última juega un rol muy importante en la iniciación y la perpetuación de las manifestaciones patológicas del SM. La IR está mediada por la estimulación de la lipólisis y la expresión alterada de la lipoproteinlipasa y la lipasa hepática. Se estima que aproximadamente el 70% de las mujeres con SOP presenta IR y en ellas la hiperinsulinemia sería la responsable del aumento de la LH hipofisaria y de los andrógenos ováricos, lo cual hace evidente que las mujeres con SOP puedan tener componentes del SM (8).

Así como existe una gran controversia en cuanto a la definición del SM y por ende hay varias clasificaciones, en el SOP pasa lo mismo. Actualmente siguen vigentes tres maneras de hacer diagnóstico (ver Tabla II). Desde que Stein y Leventhal describieron en 1935 a siete mujeres con amenorrea, hirsutismo, obesidad y ovarios grandes nacarados, se ha intentado caracterizar esta patología (9). En 1990 se realizó un encuentro de expertos de donde surge la primera definición del NIH con dos criterios necesarios para hacer diagnóstico: el hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y la oligoanovulación (10). En 2003, en Rotterdam, con el aval de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ASRM/ESHRE) se vuelven a reunir e incorporan a la ecografía transvaginal con ovarios de aspecto poliquístico como criterio y se establece que se requieren dos de los tres para hacer diagnóstico (11). Esta segunda clasificación es más abarcativa ya que incorpora más pacientes, incluso mujeres sin hiperandrogenismo. Es por eso que se forma la Sociedad de Exceso de Andrógenos y SOP (AES-SOP) que establece como diagnóstico la

OMS, 1998	NCEP: ATPIII, 2001	IDF, 2006
TAG o DM y/o IR más 2 de los siguientes:	3 de los siguientes:	Obesidad central (circunferencia de cintura >80 cm)* más 2 de los siguientes:
HTA \geq 160/90 mmHg	HTA \geq 130/85 mmHg	HTA \geq 130/85 mmHg o HTA tratada
TG \geq 150 mg% y/o HDLc <39 mg%	HDLc <50 mg/dl	HDLc <50 mg/dl
Microalbuminuria	TG \geq 150 mg%	TG \geq 150 mg%
Obesidad central (relación c/c >0,85) y/o IMC >30 kg/m ²	Circunferencia de cintura >88 cm	
	Glucemia >110 mg/dl	Glucemia >100 mg/dl o diabetes tratada

Tabla I. Definición del síndrome metabólico en mujeres. *Valores según etnia. TAG: tolerancia alterada a la glucosa; TG: triglicéridos; HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal.

presencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico más la disfunción ovárica (oligoanovulación y/o la ecografía transvaginal con ovarios de aspecto poliquístico). En todos los casos se arriba al diagnóstico una vez descartadas las otras causas de hiperandrogenismo (tumores secretores de andrógenos, hiperplasia suprarrenal congénita, etc.) (12).

Según las estadísticas de los Estados Unidos, el 40% de las mujeres con SOP presenta SM y el riesgo de padecerlo es 11 veces mayor comparado con la población general. Esta prevalencia está íntimamente relacionada con el índice de masa corporal (IMC) que también viene en aumento en los países desarrollados y que está presente en el 50-70% de las pacientes con SOP. De hecho, un alto porcentaje de mujeres con SOP tiene una circunferencia de cintura mayor a 80 cm y una mayor cantidad de tejido adiposo visceral comparado con el tejido adiposo subcutáneo. La cantidad de tejido adiposo visceral tiene una relación directamente proporcional con la IR. A su vez, las mujeres con SOP no obesas presentan más adiposidad abdominal que las mujeres sanas, lo que se asocia con un mayor perfil inflamatorio. Por otro lado, se sabe que las mujeres obesas con SOP tienen un riesgo cinco veces mayor de desarrollar DM2 comparadas con mujeres del mismo peso y edad.

Los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales como la inflamación, el estrés oxidativo, las alteraciones en la coagulación con la subsiguiente disfunción endotelial y miocárdica y el impacto a nivel arterial están aumentados en estas mujeres. También suelen presentar una alteración a nivel de la tolerancia a la glucosa, el perfil lipídico, la presión arterial y un aumento en la masa del ventrículo izquierdo con una eventual disfunción diastólica. Incluso las mujeres con SOP menores de 45 años presentan aterosclerosis coronaria subclínica en mayor medida que la población general evidenciada por la presencia de calcio en dichas arterias.

El SOP es una enfermedad crónica con manifestaciones psicológicas y reproductivas que suele evidenciarse desde la pubertad (8). La adolescencia es una etapa donde es difícil definir tanto al SOP como a la IR. Esto se debe a que podría haber un sobrediagnóstico principalmente si utilizamos la definición del consenso

de Rotterdam. La presencia de ovarios de aspecto poliquístico por ecografía es muy frecuente a esa edad ya que podría ser una característica de una buena reserva ovárica. Por otro lado, es común que presenten alteraciones en el ciclo en esa etapa de la vida. Es por eso que muchos proponen ser más estrictos a la hora de hacer el diagnóstico y sólo hacerlo ante la presencia de los tres criterios diagnósticos (hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, alteraciones del ciclo y ecografía con ovarios de aspecto poliquístico) o incluso esperar hasta después de los 18 años para hablar de SOP (13). En cuanto a la dificultad de hablar de IR a esa edad se debe a que existe una IR fisiológica en la pubertad (14). Una vez aclarado esto, cabe destacar que en aquellas adolescentes en que se logra hacer el diagnóstico de ambas entidades, el perfil lipídico está claramente alterado y está íntimamente relacionado con un mayor IMC. De hecho, algunos grupos creen que la obesidad es el factor determinante de la alteración metabólica más que el SOP per se (15).

Un trabajo que comparó la prevalencia del SM según la definición que se tenga en cuenta, mostró una mayor frecuencia si se utilizaba la definición del IDF comparada con la del ATPIII. Lo interesante de ese artículo fue que el SM fue más común en las mujeres adultas que en las adolescentes según los criterios del ATPIII pero si se consideraba el diagnóstico por IDF la frecuencia era igual en ambos grupos etarios. Por lo tanto, en las adolescentes, si uno quiere pesquisar las pacientes en riesgo, debería utilizar los criterios del IDF, sobre todo teniendo en cuenta que la adolescencia es una etapa donde se generan hábitos de vida. De hecho, en este trabajo, el 90% de los casos de SM se observó en mujeres menores de treinta años. La dislipidemia fue más frecuente que la alteración en la glucemia, lo que plantea la necesidad de hacer un lipidograma en las jóvenes con SOP y factores de riesgo asociados (1).

Existe una clara asociación entre la hiperandrogenemia y el mayor deterioro metabólico. El grupo de mujeres con SOP con el fenotipo clásico que cumple los criterios del NIH y por ende presenta hiperandrogenismo tiene parámetros de glucosa y del perfil lipídico más alterado. Incluso suelen presentar presión arterial más

NIH, 1990	Rotterdam, 2003	AES, 2006
2 criterios diagnósticos:	2 de 3 criterios diagnósticos:	2 criterios diagnósticos:
Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
Oligoanovulación	Oligoanovulación	Oligoanovulación y/u ovarios de aspecto poliquístico
	Ovarios de aspecto poliquístico	

Tabla II. Criterios diagnósticos de SOP (siempre descartando las otras causas de hiperandrogenismo).

elevada. En los trabajos donde dividen a las pacientes SOP según los criterios diagnósticos que presentan y de esta manera las separan en fenotipos, muestran que el grupo no hiperandrogénico tiene un perfil lipídico más favorable (16). Es por eso que en términos de riesgo cardiovascular y metabólico, no todas las mujeres con SOP deben considerarse iguales (17).

El exceso de andrógenos predispone a la adiposidad central en las mujeres con SOP. Se establece así un círculo vicioso mediante el cual el aumento de andrógenos determina una mayor adiposidad abdominal y esta grasa visceral mediada por la hiperinsulinemia favorece el incremento de los andrógenos, lo que explica la patogenia de esta entidad (18).

Más allá de que la prevalencia del SM en el SOP va a depender del criterio utilizado para hacer el diagnóstico tanto del SM como del SOP, está claro que el SM es mucho más frecuente en el SOP que en la población general y mucho más aún si utilizamos la clasificación clásica del NIH (19).

La hipercoagulabilidad en la obesidad abdominal se debe al aumento de la síntesis de factores activadores de la coagulación como el factor activador VII e inhibidores de la fibrinólisis como el PAI1. Las alteraciones hemostáticas podrían deberse a la síntesis en el tejido adiposo de las citoquinas que median la inflamación y la IR como la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). El PAI1, una glicoproteína que influye sobre la función vascular inhibiendo la fibrinólisis, es un marcador de riesgo cardiovascular y se encuentra aumentado en las mujeres con SOP. A su vez, tiene una correlación positiva con los niveles de andrógenos y de insulina.

Es interesante destacar que en la mayoría de los trabajos la hiperglucemia no fue un parámetro muy frecuentemente encontrado a la hora de hacer el diagnóstico de SM en este grupo etario (20). Sin embargo, podríamos considerar al SM como un buen predictor de riesgo ya que las mujeres que presentaron SM tuvieron, varios años después, una mayor prevalencia de diabetes gestacional, una progresión más rápida de la TAG a la DM y más DM2. Así, se ha documentado una prevalencia del 31,3% para TAG y del 7,5% para DM2 en mujeres SOP comparado con el 14% para TAG y el 0% para DM2 en mujeres sanas de la misma edad y con el mismo IMC (8). Sería importante reconocer a este grupo de mujeres en riesgo antes de que la alteración en el metabolismo de la glucosa sea más evidente.

Tanto en la reunión de expertos de Rotterdam como en la de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y SOP, se acordó la necesidad del *screening* metabólico en todas las mujeres con SOP obesas (21).

Síndrome metabólico en la posmenopausia

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en mujeres en países desarrollados. Se estima que la mitad de los eventos cardiovasculares se deben al SM. El riesgo de padecer una ECV aumenta con la edad y con la menopausia, probablemente por los cambios metabólicos que ocurren en la transición de la premenopausia a la posmenopausia. En muchas mujeres, varios de los componentes del SM (adiposidad abdominal, IR y dislipidemia) aparecen con el déficit estrogénico (22).

La ganancia de peso es una característica distintiva de la menopausia. Los trabajos longitudinales en mujeres posmenopáusicas muestran un aumento sustancial en la circunferencia de cintura y en la masa grasa que comienza unos años antes de la fecha de última menstruación sin cambios prácticamente en la masa muscular esquelética. La disminución de la masa muscular podría también deberse a una disminución en la actividad física. Estos hallazgos correlacionan con el aumento monofásico de la FSH (23).

La acumulación de grasa abdominal es un factor de riesgo independiente para la ECV. El depósito de esta grasa androide se asocia con un mayor riesgo de DM, hipertrigliceridemia, partículas de LDL de baja densidad, hipertensión y ECV. Los estrógenos promueven la acumulación de grasa glúteo-femoral por lo que en la menopausia se produce un desvío hacia la zona central visceral. En la transición a la menopausia hay un aumento de la circunferencia de cintura y de la grasa abdominal; este último es el factor más determinante en el SM (24).

No está del todo claro si la transición a la menopausia aumenta el riesgo cardiovascular en todas las mujeres o sólo en las que presentan SM. Los factores de riesgo para ECV suelen aparecer en la posmenopausia, pero varios componentes del SM pueden estar presentes desde antes.

El depósito de masa grasa, sobre todo a nivel central, es responsable del aumento de ciertas adipocitoquinas (IL-6, TNF α) que están implicadas en la IR y en el riesgo de la ECV. En las mujeres posmenopáusicas con SM se encontró un aumento en la leptina y en la resistina y una disminución en la adiponectina. Los mayores niveles de grasa abdominal se relacionan con mayor insulinemia, niveles más altos de ácidos grasos libres y menores concentraciones de adiponectina. A su vez, se observa una mayor secreción de apolipoproteína B con mayores niveles de LDL y menores de HDL. De modo tal que el perfil lipídico de la posmenopausia se asocia con un aumento en las concentraciones de colesterol total, LDL y TG y menores niveles de HDL comparado con las mujeres premenopáusicas con similar IMC.

La enfermedad aterosclerótica ocurre en la mujer diez años después comparado con el momento de aparición en el hombre. A su vez, las mujeres no suelen presentar un infarto agudo de miocardio hasta después de los sesenta años. Pareciera ser que la presencia de los estrógenos protegería a las mujeres de la posibilidad de padecer un evento cardíaco comparadas con los hombres de la misma edad ya que a los setenta años la incidencia de ECV es igual para ambos sexos (25).

La aterosclerosis se relaciona con la inflamación crónica por lo que los niveles de proteína C reactiva (PCR) ultrasensible reflejan el medio inflamatorio y correlacionan con el riesgo de ECV. En un grupo de mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con el antecedente de SOP se midieron los valores de PCR y se observó que en ambos grupos estaban aumentados comparados con un grupo control (26).

Es difícil establecer si el mayor riesgo de ECV se debe al paso del tiempo o al hipoestrogenismo. De todas maneras, los trabajos que comparan distintos parámetros de aterosclerosis en mujeres de la misma edad muestran que el grosor de la íntima media de la carótida fue mayor en las mujeres posmenopáusicas. La calcificación aórtica también fue mayor en las mujeres posmenopáusicas y la extensión de la calcificación se correlacionó con la cantidad de años desde la última menstruación.

El déficit estrogénico también afecta la distribución grasa, la acción de la insulina, las paredes arteriales y la fibrinólisis, todos ellos factores de riesgo para la ECV. Estas características contribuyen a un aumento en la prevalencia del SM en la posmenopausia, lo que lleva a un mayor riesgo cardiovascular.

Si bien los niveles de testosterona no se modifican o incluso disminuyen durante la menopausia, los bajos niveles de estrógenos producen un estado de hiperandrogenismo relativo. Se observó que los mayores niveles de andrógenos se encuentran en las mujeres con mayor depósito de grasa abdominal y que correlacionan con la IR y las lipoproteínas aterogénicas (27). Además, en un trabajo que evalúa el efecto del antecedente de hiperandrogenismo y de la oligomenorrea para establecer el riesgo de SM en la menopausia, se observó que el exceso de andrógenos fue el único determinante del mayor riesgo metabólico (28). Puurunen y cols. publicaron un estudio sobre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con el antecedente de SOP donde muestran que ambos grupos presentaban mayor secreción de andrógenos y menores niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) comparados con un grupo control y a su vez, presentaron mayor compromiso metabólico incluso cuando se discriminó según el IMC (26). Varios trabajos muestran que el índice de andrógenos li-

bres y la testosterona total correlacionan positivamente con la circunferencia de cintura y con la hiperinsulinemia, independientemente de la edad, del IMC y de los años transcurridos desde la menopausia (25).

Diversos investigadores (Lukanova, Freeman, Olson) hallaron una relación entre los niveles elevados de los estrógenos y los componentes del SM en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. Este hallazgo se explicaría por la conversión periférica de andrógenos a estrógenos, volviendo a jerarquizar el rol de los andrógenos en la génesis del SM (25).

Recomendaciones

Realizar una historia clínica completa incluyendo:

- Antecedentes familiares de DM, ECV y ACV.
- Antecedentes personales: peso al nacer, edad de la pubarca, edad de la menarca y de la menopausia, antecedentes obstétricos.
- Examen físico: talla, peso, IMC, presión arterial, circunferencia de cintura, signos clínicos de hiperandrogenismo y de hiperinsulinemia.

Estudios de laboratorio:

- Perfil lipídico, glucemia, insulinemia, HOMA, QUICKI y eventualmente, TTOG.

Conclusiones

Dada la alta frecuencia del SM y el aumento en el IMC en la población, es importante que todos los médicos de cualquier especialidad estemos atentos a todos los componentes de esta entidad para poder pesquisar los factores de riesgo. De esta manera, podremos detectar las poblaciones en riesgo e intentar disminuir la morbimortalidad atacando el problema e instaurando medidas preventivas y eventualmente realizando el tratamiento indicado.

Según la definición que utilicemos tanto para clasificar al SM como para diagnosticar al SOP, será la prevalencia que tendrán ambos en nuestra población. Independientemente de ello, es fundamental recordar que hay una asociación muy frecuente entre ambas patologías. Es por eso que siempre lo debemos tener presente.

En cuanto a la menopausia, sabemos que es una etapa donde hay un aumento en el riesgo de ECV y no tenemos que olvidarnos que la enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte en ese grupo etario. Esto lleva a que el SM tenga una gran importancia a la hora de hablar de prevención y de reducción de la mortalidad en las mujeres.

El SM resulta de la asociación entre varios factores alterados tanto en el metabolismo lipídico como en la inflamación y la coagulación, todos ellos en un complejo interjuego con las hormonas sexuales. Es nuestra

función como agentes de salud pesquisar factores de riesgo para intentar modificar estos parámetros con cambios en los hábitos de vida.

Referencias

- Bhattacharya SM. Prevalence of Metabolic Syndrome in women with polycystic ovary syndrome, using two proposed definitions. *Gynecological Endocrinology*. 2010;26(7):516-520.
- Cornier MA, Dabelea D. The metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2008;29(7): 777-822.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-553.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-1062.
- Alberti K, Eckel R. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.
- Grundy S, Cleeman J. Diagnosis and management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/ National Heart, Lung, and blood institute Scientific statement. Executive summary. *Circulation*. 2005;112:e285-e290.
- Teede H, Deeks A. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine*. 2010;8:(41):1-10.
- Stein KF, Leventhal ML. Amenorrhea with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-91.
- Zawadzki JA, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 1992, pp. 377-84.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored consensus workshop Group 2004 revised consensus on diagnostic criteria and long term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;81:19-25.
- Position Statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *JCEM*. 2006;91(11):4237-4245.
- Fauser B, Tarlatzis B. Consensus on women's aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97:28-38.
- Vrbikova J, Zamrazilova H. Metabolic syndrome in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2011;27(10):820-822.
- Rossi B, Sukalich, et al. Prevalence of metabolic syndrome and related characteristics in obese adolescents with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4780-4786.
- Shroff R, Craig H. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on Rotterdam criteria. *Fertil Steril*. 2007;88:1389-95.
- Jovanovic V, Carmina E, Lobo R. Not all women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profiles. *Fertil Steril*. 2010;94:826-32.
- Escobar-Morreale H, San Millan J. Focus on polycystic ovary syndrome. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2007;18(7):266-273.
- Carmina E, Napoli N. Metabolic Syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence Metabolic Syndrome of criteria for the diagnosis of PCOS. *European Journal of Endocrinology*. 2006;154:141-145.
- Espinos-Gomez J, Rodriguez-Espinosa J. Metabolic Syndrome in Mediterranean women with polycystic ovary syndrome: when and how to predict its onset. *Gynecological Endocrinology*. 2012;28(4):264-268.
- The Thessaloniki ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop Group March 2-3 2007, Thessaloniki Greece. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;89(3):505-522.
- Carr M. The emergence of the metabolic Syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2404-2411.
- Torréns J, Sutton-Tyrrell K. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009;16(2):257-264.

24. Lobo R. Metabolic Syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*. 2008;60:10-18.
25. Pappa T, Alevizaki M. Endogenous sex steroids and cardio- and cerebro-vascular disease in the postmenopausal period. Review. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:145-156.
26. Puurunen J, Piltonen T. Unfavorable hormonal, metabolic and inflammatory alterations persist after menopause in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1827-1834.
27. Siseles N, Berg G. Metabolic Syndrome and cardiovascular risk factors in the menopausal transition. *Gynecological Endocrinology*. 2010;26(1):1-3.
28. Polotsky A, Allshouse A. Relative contributions of oligomenorrhea and hyperandrogenemia to the risk of metabolic Syndrome in Midlife Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E868-877.

Actualización

Apnea obstructiva del sueño en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP)

Obstructive sleep apnea in women with polycystic ovary syndrome

Dra. Cecilia E. Calvar

Servicio de Endocrinología, Hospital J. A. Fernández, Buenos Aires, Argentina

e-mail: ccalvar@intramed.net

Resumen

El SOP es una de las endocrinopatías más frecuentes en el grupo de mujeres en edad fértil. Suele tener su inicio en la pubertad y se caracteriza por hiperandrogenismo y anovulación crónica. La presencia de resistencia insulínica (RI) es característica del SOP y juega un rol fundamental en la patogénesis del síndrome, así como en la presencia de complicaciones metabólicas y cardiovasculares. El síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHS) se caracteriza por colapso repetitivo de la vía aérea durante el sueño, que provoca desaturación de oxígeno y fragmentación del sueño, y está fuertemente asociado a factores de riesgo como obesidad y sexo masculino. Este síndrome suele caracterizarse por somnolencia diurna, alteraciones cognitivas, deterioro de la calidad de vida y aumento del riesgo de accidentes automovilísticos.

Varias investigaciones evidenciaron que la presencia de SAHS se relaciona con un mayor riesgo cardiovascular. Los estudios que evaluaron la frecuencia de SAHS en pacientes con SOP mostraron resultados variables dependiendo del grupo estudiado: se ha publicado desde ausencia de SAHS (1) hasta un riesgo hasta 30 veces mayor de padecerlo respecto de las mujeres control (2), por lo que muchos investigadores sugieren que es necesario llevar a cabo un correcto interrogatorio del sueño en estas pacientes, así como eventual polisomnografía (PSG) para descartar SAHS. Algunas publicaciones observaron una importante correlación entre la presencia de SAHS y la RI, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) en este grupo de pacientes (3). Recientemente se ha determinado que el trata-

miento exitoso del SAHS con presión positiva continua de oxígeno durante el sueño (CPAP) mejora la sensibilidad insulínica y disminuye la actividad simpática y la TA diastólica en las mujeres con SOP (4).

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrinopathies in premenopausal women. The disorder typically has its onset at puberty with evidence of excessive androgen production and anovulation. Insulin resistance is characteristic of the syndrome and has been implicated in the high prevalence of metabolic and cardiovascular complications. Obstructive sleep apnea (OSA) is a highly prevalent, chronic condition that is characterized by recurrent episodes of obstruction of the upper airway leading to intermittent hypoxia, cortical microarousals, sleep fragmentation and chronic sleep loss and is associated with obesity and cardiovascular disease. The risk of OSA in PCOS women was found to be as much as thirty-fold higher than control women (2), while others found no risk in young adolescent women with PCOS (1). Also some reports found a correlation between OSA and insulin resistance and type 2 diabetes in PCOS women (3). Recently, it has been shown that the treatment of OSA appears to ameliorate some of the cardiovascular dysfunction seen in PCOS women (4).

Introducción

El SOP es una de las endocrinopatías más comunes en pacientes en edad reproductiva y alcanza una prevalencia de entre el 5 y 10% en el grupo de mujeres

premenopáusicas (5). Se caracteriza por la presencia de hiperandrogenismo, anovulación crónica y/u ovarios multiquísticos. Clínicamente las pacientes presentan en un alto porcentaje de los casos obesidad, hirsutismo y acné, trastornos del ciclo menstrual e infertilidad y en algunos otros, virilización. El diagnóstico temprano de este síndrome tiene implicancias fundamentales ya que las pacientes afectadas presentan un riesgo aumentado de desarrollar alteraciones metabólicas como la RI (2, 3), así como alteraciones cardiovasculares (4-6). Más aún, las pacientes con SOP son el grupo en el que se han reportado los más altos índices de intolerancia a la glucosa (IG) y DBT 2 en edad temprana (7, 8), así como dislipidemia (7, 8), aumento de la frecuencia de hipertensión arterial (HTA) y otras alteraciones vasculares (11, 12).

Síndrome de apnea/hipopnea del sueño

Generalidades

El SAHS es un desorden común caracterizado por episodios repetitivos de apnea o hipopnea debido al colapso faríngeo total o parcial y obstrucción temporaria de la vía aérea superior (VAS) que ocurre durante el sueño, lo que produce episodios repetitivos de hipoxemia e hipercapnia, fragmentación del sueño y una reducción en la proporción de sueño no REM. La disminución del sueño no REM se ha asociado con aumento en los niveles plasmáticos del cortisol, que ha sido interpretado como un reseteado del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (9).

Los despertares frecuentes aseguran la apertura faríngea y restauran el flujo aéreo.

Características clínicas

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por ronquidos, somnolencia diurna (10), deterioro cognitivo y de la calidad de vida (11) y un aumento del riesgo de accidentes automovilísticos (12). Asimismo, este síndrome se asocia con un aumento del riesgo de alteraciones cardiovasculares como HTA, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares (13-16).

Factores de riesgo

Existen factores de riesgo para padecer SAHS. Entre ellos, el más relacionado con el desarrollo de este síndrome es la obesidad (17, 18). El sexo masculino es también uno de los factores de riesgo más importantes (19). En estudios realizados en poblaciones asistidas en clínicas del sueño, la proporción hombre/mujer es tan alta como de 10:1 (20), mientras que en la población general la relación es de 3:1 (19). Además las mujeres deben aumentar de peso mucho más que los hombres para desarrollar apnea el sueño (21). No queda clara la causa de la mayor frecuencia de SAHS en los hombres respecto

de las mujeres. Respecto a esto, se especula que estaría relacionada con diferencias en la anatomía de la vía aérea, función del músculo dilatador de la faringe y diferencias en los mecanismos de control ventilatorio (22-24).

Epidemiología

La frecuencia de SAHS en la población general de los Estados Unidos se estima en alrededor del 24% en hombres y del 9% en mujeres (25) y se han reportado cifras similares en Europa y Asia (26).

El estudio de cohortes de Wisconsin consta de 1500 participantes y se inició hace 2 décadas para evaluación y seguimiento de la apnea obstructiva del sueño. En este estudio se ha detectado que una ganancia de peso del 10% aumenta 6 veces el riesgo de desarrollar SAHS y que la apnea grave aumenta hasta 5 veces la mortalidad por causas cardiovasculares (25).

Como se mencionó, existe una estrecha relación entre la obesidad y el SAHS. Se ha observado que en adultos obesos la frecuencia de apnea del sueño es del 11 al 46% en mujeres y del 33 al 77% en hombres (31) y en adultos con obesidad mórbida (IMC >40) alcanza el 98% (32). En adolescentes obesos la prevalencia es de entre el 13 y el 39% (33).

Diagnóstico

El síndrome debe sospecharse en presencia de ronquidos, alteraciones del sueño, somnolencia diurna y astenia.

Existen cuestionarios útiles en la práctica clínica, que ayudan a sospechar el síndrome como son el cuestionario de calidad de sueño de Pittsburgh (27), el cuestionario de Berlín para evaluación de riesgo de apnea (28) y la escala de somnolencia diurna de Epworth (29). Los aparatos portátiles para evaluación domiciliar de la apnea del sueño (polígrafos) son un método útil y sencillo que se está utilizando cada vez más en la práctica clínica. Estos miden flujo aéreo, esfuerzo respiratorio, saturación de oxígeno y ronquidos y pueden ser recomendados para la pesquisa de SAHS (30). La medición de oximetría nocturna sola es poco útil para el diagnóstico de SAHS (31). Existen métodos para evaluar en forma clínica la VAS a través de fibra óptica y con el paciente despierto, pero su utilidad está muy cuestionada (32). El uso de la videoendoscopia con sedación puede ser una opción pero no evalúa en forma completa la VAS (40). También se ha propuesto la medición de la presión faríngea durante el sueño, a través de un pequeño catéter insertado en la faringe, pero este método tampoco es de utilidad en la práctica clínica (33).

El *gold standard* para el diagnóstico de SAHS es la polisomnografía nocturna con oximetría realizada en un laboratorio del sueño con medición de electroen-

cefalograma, electrooculograma, electromiograma, flujo aéreo y saturación de oxígeno (34).

A través de la PSG se realiza el diagnóstico de SAHS por la presencia de 5 o más eventos de apnea/hipopnea por hora de sueño. La apnea se define como el cese completo del flujo aéreo por un mínimo de 10 segundos y la hipopnea incluye la reducción de flujo asociado ya sea a desaturación de oxígeno (al menos 3 o 4%) o bien a un despertar (35). La gravedad de la apnea se la clasifica de acuerdo con el índice de apnea/hipopnea (IAH) que surge del número de episodios por hora de sueño, de la siguiente forma:

- Apnea leve: entre 5 y 15 eventos por hora de sueño.
- Apnea moderada: entre 15 y 29,9 eventos por hora de sueño.
- Apnea grave: más de 30 eventos por hora de sueño.

Tratamiento

El tratamiento del SAHS está recomendado en pacientes con IAH mayor a 15 o en aquellos casos que presenten IAH mayor a 5 asociado a somnolencia diurna o enfermedad cardiovascular. El tratamiento de elección es el uso de CPAP (36). El CPAP mantiene la vía aérea abierta durante el sueño. La presión positiva de oxígeno que se administra a cada paciente es individual y debe ser calibrada en el laboratorio del sueño. El cumplimiento terapéutico puede resultar difícil y en él intervienen factores como severidad del SAHS, aspectos técnicos, psicológicos y sociales (37, 38). La pérdida de peso ha demostrado mejorar sustancialmente la severidad del SAHS (46). Finalmente el uso de terapias alternativas como las opciones quirúrgicas queda reservado para grupos específicos de pacientes (39).

Diferencias sexuales en la prevalencia de SAHS

Como se mencionó, el SAHS suele ser más frecuente en hombres que mujeres. En relación con esta diferencia de frecuencia, en un estudio reciente en el que se evaluaron 1019 individuos referidos por primera vez a un laboratorio de estudios del sueño para realizar PSG por sospecha de SAHS, a 931 (91,4%) se les diagnosticó el síndrome. El 61% de las mujeres presentó IAH menor a 30 en contraste con los hombres, en los que solo el 37% tuvo un IAH menor a 30, mientras que el resto presentó apnea grave ($p < 0,0001$) (40).

A pesar de que los estudios poblacionales han reportado un predominio de frecuencia de SAHS muy elevado de varones sobre mujeres, estudios más recientes demostraron que la prevalencia es solo 1,5 a 3 veces mayor y esta diferencia es aún menor comparada con mujeres posmenopáusicas.

Estas discrepancias entre estudios poblacionales sugieren que probablemente las mujeres no presen-

ten los clásicos síntomas de SAHS (ronquido, apneas, somnolencia diurna) ya que muchas de ellas se presentan con síntomas de insomnio y depresión (41, 42). Es importante destacar que el subdiagnóstico de SAHS en mujeres impacta en la mortalidad ya que en un estudio se ha demostrado que la mortalidad a 5 años es mayor en mujeres que hombres con SAHS (43).

Es de destacar que la prevalencia de SAHS es particularmente baja en mujeres antes de la menopausia y aumenta en el grupo de mujeres posmenopáusicas (44, 45).

Apnea obstructiva del sueño en mujeres con SOP

El interés en la evaluación de la apnea del sueño en mujeres con SOP surge debido a que este grupo de pacientes presenta comorbilidades que aumentan el riesgo de padecer apnea del sueño como son la presencia de obesidad, RI, IG y DBT 2 así como hiperandrogenismo y disminución de los niveles plasmáticos de progesterona en los casos asociados a la presencia de anovulación.

Prevalencia de apnea del sueño en mujeres con SOP

Varias investigaciones encontraron un aumento de la prevalencia de SAHS en mujeres con SOP, sin embargo, en algunos estudios este aumento de prevalencia estuvo relacionado con mayor IMC en el grupo de mujeres con SOP y en otros, sobre todo los realizados en mujeres jóvenes con SOP, la prevalencia fue similar a la del grupo control.

En 2001 se publicó el primer estudio con resultados de prevalencia de SAHS en mujeres con SOP (2). En este estudio se evaluaron 55 mujeres con SOP diagnosticadas por criterios NIH (46) y 452 mujeres de edad similar ($32,1 \pm 0,3$ vs. $30,4 \pm 0,9$ años). Las pacientes con SOP tenían IMC mayor que los controles ($38,7 \pm 1,1$ vs. $26,4 \pm 0,3$, $P < 0,01$). El riesgo de padecer SAHS en el grupo de pacientes con SOP fue 30 veces mayor que en el grupo control. En el mismo año, Fogel y colaboradores publicaron los resultados de prevalencia de SAHS en 18 mujeres con SOP comparadas con un grupo control de 18 mujeres sanas (47). Todas las mujeres tenían un IMC mayor a 28 y tanto la edad como el IMC eran comparables entre ambos grupos ($31,1$ vs. $32,4$ años y $36,9$ de IMC). La frecuencia de SAHS fue mayor en el grupo SOP comparado con los controles sanas, pero las diferencias no fueron significativas (72% vs. 39%; $P = 0,10$). Sin embargo, en el grupo SOP hubo un aumento significativo de mujeres con apnea moderada/grave (44,4% vs. 5%; $P < 0,05$).

Tasali y colaboradores, en 2008, evaluaron un grupo de 52 mujeres con SOP diagnosticadas por criterios NIH y las compararon con un grupo de 21 controles sanas (48). Las mujeres con SOP tenían un IMC significativamente mayor que el grupo control ($39,2$ vs. 36).

El 56% de las mujeres con SOP presentaron SAHS, lo que equivale a casi 8 veces más riesgo de padecer apnea comparadas con el grupo control (controlando por IMC, edad y etnicidad). Además, en esta investigación el 60% de las mujeres con SOP presentó apnea moderada/grave.

Más recientemente, se publicaron los resultados de PSG de cuatro grupos de mujeres con edad comparable (1). Un grupo de 14 pacientes con SOP, otro de 14 mujeres con SOP y síndrome metabólico y dos grupos de mujeres sanas 19 obesas y 14 delgadas. Ninguna de las mujeres tuvo SAHS y no se encontraron diferencias significativas en el IAH entre los diferentes grupos. Cabe destacar que se trataba de mujeres muy jóvenes con media de edad de 19 años.

Finalmente, en 2011, Tasali y colaboradores publicaron los resultados del tratamiento con CPAP de pacientes con SOP y SAHS (4). Se evaluó la respuesta al tratamiento en 9 mujeres SOP que recibieron CPAP por 8 semanas al menos por 4 horas por noche. Como era de esperar, el uso de CPAP mejoró el IAH. Asimismo, hubo mejoría de la TA diastólica, disminución del índice de actividad simpática/vagal y disminución significativa de los niveles plasmáticos de noradrenalina. De esta forma los autores concluyen que el tratamiento del SAHS con CPAP tiene efectos favorables sobre la función cardiometabólica en mujeres jóvenes y obesas con SOP y que se requieren más estudios con más pacientes y grupo control para confirmar esto hallazgos.

Nuestro grupo presentó los resultados de la evaluación a través de diferentes test del riesgo de apnea del sueño en un grupo de 37 mujeres con SOP diagnosticadas por los criterios AES 2006 (49) (IMC: $27,9 \pm 7,8$; edad: 15-35 años). Las pacientes fueron evaluadas por el cuestionario de calidad de sueño de Pittsburgh, el cuestionario de Berlín para evaluación de riesgo de apnea del sueño y la escala de somnolencia diurna de Epworth. El resultado de estos cuestionarios evidenció que el 48% de las pacientes tenía baja calidad del sueño, el 43,2% alto riesgo de apnea y el 43,2% alto riesgo de somnolencia diurna. Finalmente, en esta investigación, la presencia de alto riesgo de apnea se correlacionó en forma significativa con la presencia de RI.

Mecanismos involucrados en la presencia de apnea del sueño en mujeres con SOP

Obesidad y depósitos de grasa visceral

La interrelación entre obesidad y apnea del sueño se conoce desde hace varios años (50). Existe controversia sobre si las mujeres con SOP presentan aumento de la frecuencia de SAHS independientemente del IMC. En un estudio en el que se evaluaron 18 mujeres con SOP y se las comparó con 18 mujeres sanas con edad

e IMC similar, los autores encontraron un aumento significativo del IAH en las mujeres con SOP, así como un aumento de la prevalencia de SAHS (aunque las diferencias no fueron significativas) y de la frecuencia de formas graves de apnea (47). De igual forma, en un estudio realizado el mismo año, Vgontzas y colaboradores evaluaron 53 pacientes con SOP y las compararon con un grupo control de 452 mujeres sanas y observaron que las pacientes con SOP tuvieron un riesgo 30 veces mayor de padecer SAHS que persistió luego de controlar por IMC (2). Mientras que en otra investigación en la que se realizó PSG a 23 mujeres con SOP en la cual la prevalencia de SAHS fue muy alta (69,6%), el aumento del índice de perturbación respiratoria no se correlacionó con mayor IMC, por lo que los autores concluyen que el aumento de la prevalencia de SAHS en el SOP no estaría causado por la obesidad (51).

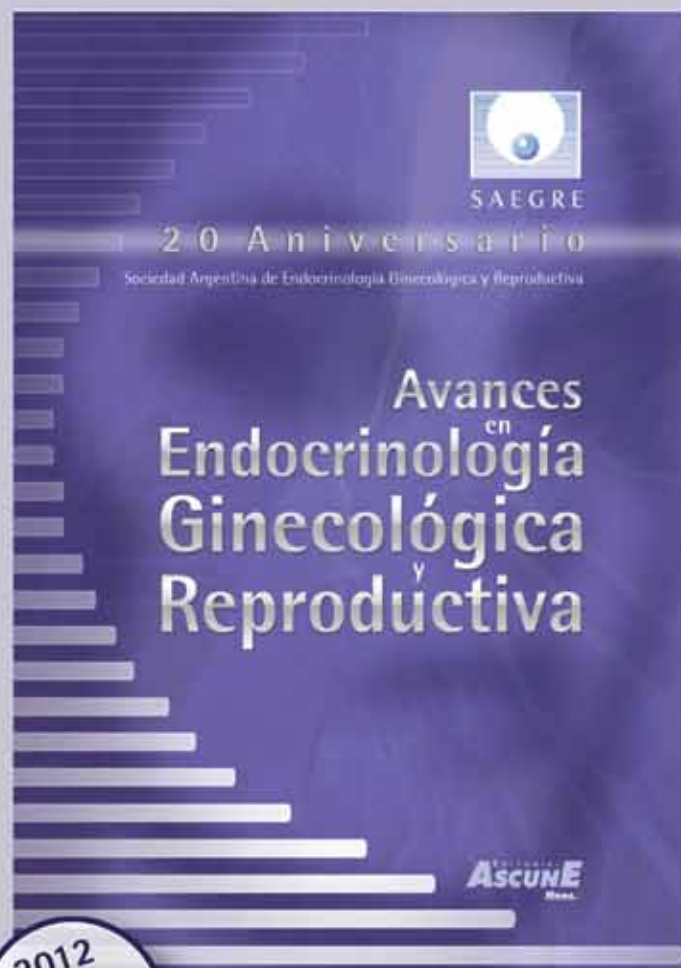
Los depósitos de grasa visceral han demostrado presentar una correlación significativa con la presencia de SAHS (50). Las mujeres con SOP tienen un aumento de prevalencia de adiposidad visceral que se evidencia, entre otros, por un aumento de la relación cintura:cadera. En las mujeres con SOP la presencia de apnea del sueño podría estar relacionada no solamente con el aumento del IMC, sino también con el aumento de la grasa visceral. Con respecto a esto último, Fogel y colaboradores reportaron una asociación significativa entre la relación cintura:cadera y la gravedad de la apnea, en mujeres con SOP (47). Los autores concluyen que el hiperandrogenismo presente en las pacientes con SOP sería el causante de la obesidad central que provocaría la mayor frecuencia de SAHS.

Resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2

En la actualidad existe evidencia suficiente de que hay una asociación independiente entre las alteraciones del metabolismo de la glucosa como RI, IG y DBT 2 (52, 48, 53) y la presencia de SAHS. Asimismo, varios estudios han demostrado que el tratamiento del SAHS con CPAP mejora la RI, la glucemia posprandial y los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada en pacientes con DBT 2 (54, 55).

También, varios estudios han demostrado que la RI, grasa visceral y altos niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes están independiente y fuertemente asociados con la presencia de SAHS y somnolencia diurna (56, 57).

Con respecto a las pacientes con SOP, Vgontzas y colaboradores encontraron que en aquellas a las que por la gravedad de la apnea se les indicaba tratamiento con CPAP, los niveles plasmáticos de insulina eran significativamente mayores, y además se observó una dis-



SAEGRE || Nueva Edición Actualizada

La publicación de la segunda edición refleja claramente la evolución del texto, donde experimentados autores –muchos de ellos nuevos en los capítulos pero internacionalmente reconocidos–, han desarrollado los importantes adelantos en las ciencias reproductivas y su impacto en la práctica clínica. A pesar de la complejidad de los procesos involucrados, los autores han procurado abordar los temas manteniendo el ordenamiento lógico de la fisiología. Los capítulos del libro no descuidan el papel del laboratorio y los avances tecnológicos disponibles que han permitido profundizar los conocimientos sobre la salud, disfunción y enfermedad del sistema reproductivo.

Precio lanzamiento || \$ 520

Gastos de envío por
Encomienda Correo Argentino Certificada **\$ 40**

1168 páginas || 20 x 28 cm || Tapa dura

EDITORIAL ASCUNE HNOS.

VENTA TELEFÓNICA CON TARJETA DE CRÉDITO, CHEQUE, TRANSFERENCIA
BANCARIA O GIRO POSTAL A NOMBRE DE HERNÁN DIEGO ASCUNE

Bulnes 1985, 2º 5 (1425), Buenos Aires, Argentina, Telefax: (54-11) 4823-3190 / 4829-9601
E-mail: info@editorialascune.com www.editorialascune.com

EDITORIAL
ASCUNE
Hnos.

damsella

Drospirenona 3 mg
Etinilestradiol 0.02 mg

El anticonceptivo a su medida



- Alta efectividad anticonceptiva.
- Muy buen control de ciclo.
- Excelente perfil de seguridad.
- Niveles hormonales más estables con bajas dosis de estrógeno.
- Aprobado para el tratamiento del Síndrome Disfórico Premenstrual.
- Aprobado para el tratamiento del acné.

PRESENTACIÓN: Envases con 28 comprimidos recubiertos.
(24 comprimidos naranjas activos + 4 comprimidos blancos inertes)



Gador 
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>

Rubí®

Equilibradamente seguro

VALERATO DE ESTRADIOL
DIENOGEST

Anticonceptivo oral multifásico que libera estradiol, el mismo estrógeno que produce naturalmente la mujer.⁽¹⁾

- Alta eficacia anticonceptiva^{(2) (3)}
- Efecto favorable sobre el perfil lipídico⁽⁴⁾
- Menor impacto en parámetros hemostáticos⁽⁴⁾
- Menos volumen y días de sangrado^{(1) (5)}
- Adecuado control de ciclo⁽¹⁾
- Alto nivel de satisfacción⁽⁶⁾
- Mejora el bienestar físico y emocional⁽⁶⁾
- Baja incidencia de efectos adversos⁽⁶⁾



PRESENTACION:
28 comprimidos recubiertos.
VALERATO DE ESTRADIOL + DIENOGEST

Calidad Gador

1) Ahrendt H, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/ dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009, 80: 436-444. 2) Fruzzettia F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception* 2010, 81: 8-15. 3) Hoy S, Scott L. Estradiol valerate/dienogest in oral contraception. *Drugs* 2009; 69: 1635-1646. 4) Parke S, et al. Metabolic effects of a new four-phasic oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Obstet Gynecol* 2008, 111: 125-135. 5) Fraser L, et al. A novel oral contraceptive comprising estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Int J Gynecol Obstet* 2009, 107: S183-S184. 6) Palacios S, et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): A phase III trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010, 149: 57-62.



Gador
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>



IX CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA - 2013-2014

Lugar de dictado: CABA

Requisitos de ingreso para Médicos:

- a) Residencia cumplida o cursando el último año en Obstetricia, Ginecología, Endocrinología o 5 años de Concurrencia en las mismas especialidades, en Servicios pertenecientes a Hospitales provinciales, nacionales o privados reconocidos.
- b) Presentación de currículum vitae. Entregarlo por correo o personalmente en SAEGRE (Viamonte 2660, Piso 6° Dto. "D").
- c) Entrevista personal.
- d) Duración: dos años.
- e) Frecuencia de dictado: un viernes por mes.

Para más información: 49610290/ 49613859.

PARA AGENDAR

IX CONGRESO ARGENTINO DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA

VIII ENCUENTRO LATINOAMERICANO DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA

**27, 28 Y 29 DE ABRIL 2014
PANAMERICANO HOTEL DE BUENOS AIRES**

minución significativa de la relación glucosa:insulina en forma independiente del IMC, en relación con las mujeres sin evidencia clínica de SAHS (2). En este mismo estudio, los autores hallaron que en el modelo de regresión logística, la RI fue el más potente predictor de la presencia de SAHS controlando con IMC y niveles plasmáticos de testosterona. De esta forma los autores concluyen que las mujeres con SOP portadoras de SAHS serían las que tienen mayor RI (2).

En otra investigación se evaluó la relación entre el metabolismo de la glucosa y el SAHS en dos grupos de mujeres con SOP no diabéticas. En el primer grupo se evaluó el riesgo de apnea a través del cuestionario de Berlín y se determinó el metabolismo de glucosa a través de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) en 32 mujeres con SOP. En esta cohorte los niveles plasmáticos de insulina y el HOMA fueron significativamente mayores en las mujeres con alto riesgo de apnea. Más aún, la respuesta de insulina a la glucosa oral fue dos veces mayor en las mujeres con alto riesgo de apnea que en las de bajo riesgo. Por lo tanto, los autores concluyen que la presencia de apnea podría facilitar el pasaje de tolerancia normal a la glucosa a IGT en pacientes con SOP (58). En el segundo grupo de pacientes, se evaluaron 8 mujeres con SOP a través de PSG y TTOG (58). Estas mujeres presentaron disminución del sueño REM y severo SAHS relacionado con la fase REM del sueño. Asimismo, los autores hallaron importantes asociaciones entre SAHS e IG en esta pequeña cohorte de mujeres con SOP como el hecho de que el IAH y el número de desaturaciones de oxígeno durante el sueño fueron los más fuertes predictores de la tolerancia a la glucosa (58).

En un reporte reciente, en el cual se compararon 42 mujeres obesas con SOP que no presentaban SAHS, 17 mujeres obesas sin SAHS y 15 mujeres sanas normopeso, se demostró que los niveles de interleuquina-6 se encontraban elevados en las mujeres obesas con SOP, independientemente de la obesidad y del SAHS, lo que sugiere que las citoquinas proinflamatorias podrían ser una de las vías que llevan a la RI en el SOP (59).

Tasali y colaboradores evaluaron con PSG y TTOG a un grupo de 52 pacientes con SOP y las compararon con 21 controles sanas. Ambos grupos eran comparables por edad e IMC y la mayoría de las mujeres eran obesas. Las mujeres con SOP presentaron un riesgo 7 veces mayor de padecer SAHS (56% vs. 19% del grupo control) (3). Luego de controlar por etnicidad, edad e IMC, las mujeres con SOP tenían más RI y las mujeres con SOP y SAHS tuvieron un aumento significativo de IG respecto de las pacientes con SOP sin SAHS. Tanto la presencia de RI como de IG estaba altamente correlacionada con la severidad del SAHS. Además en este estudio, la severidad del SAHS fue un predictor significativo

de las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina de ayuno y posprandiales (3).

Esteroides sexuales

Progesterona

La progesterona se caracteriza por tener un efecto protector sobre la apnea del sueño. La evidencia sobre esto ha surgido de estudios en los cuales se evaluó el sueño en relación con el embarazo (60,61), la edad y fase del ciclo menstrual (62, 63) y la presencia de menopausia (64), así como en respuesta a terapia hormonal de reemplazo (64).

Se cree que la progesterona sería la hormona responsable de los cambios del sueño durante el ciclo menstrual. Los niveles plasmáticos de progesterona son bajos durante la fase folicular y aumentan durante la fase lútea del ciclo menstrual. Los estudios del sueño realizados durante la fase folicular del ciclo suelen mostrar una mayor resistencia de la VAS que durante la fase lútea (62). En las mujeres con SAHS, la gravedad de la apnea suele disminuir durante el embarazo (61), situación que se encuentra relacionada con los niveles plasmáticos de progesterona que lograrían un balance con el aumento de riesgo de SAHS que ocurre por la ganancia de peso del embarazo. Estos efectos de la progesterona serían el resultado de un estímulo directo del centro respiratorio a través de un aumento de la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia (65). Además la progesterona estimularía la actividad del músculo dilatador de las VAS (66), reduciendo la resistencia aérea. En las mujeres con SOP anovuladoras, la ausencia de aumento de los niveles de progesterona podría estar relacionada con una mayor frecuencia de SAHS.

Andrógenos

Se cree que los andrógenos jugarían un rol fundamental en las diferencias en la arquitectura del sueño y patogénesis del SAHS entre el sexo masculino y femenino (67, 68).

Varios estudios mostraron que la testosterona influencia tanto el control neuronal de la respiración (69) como la mecánica de las VAS (70).

Zhou y colaboradores examinaron el efecto de la testosterona sobre el umbral de apnea en mujeres durante el sueño (71). Evaluaron ocho mujeres posmenopáusicas sanas y las estudiaron antes y luego del tratamiento con testosterona transdérmica (5 mg/día), administrada en la fase folicular del ciclo. En este estudio, los autores concluyeron que la testosterona aumenta el umbral de apnea en mujeres premenopáusicas.

En un estudio en el que se evaluaron 18 mujeres con SOP y 18 controles sanas, se observó una correla-

ción significativa entre los niveles plasmáticos de testosterona y el IAH (47).

Conclusiones

En conclusión, las mujeres con SOP presentan muchas alteraciones que se relacionan con alto riesgo de apnea, como son la RI, IG, DBT 2, obesidad, depósitos de grasa visceral, elevación de los niveles de andrógenos y disminución de progesterona. Muchas investigaciones encontraron un aumento significativo del riesgo de padecer SAHS en mujeres con SOP, en general relacionado con la presencia de obesidad y alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono. Sin embargo, algunos estudios no pudieron confirmar estos hallazgos. Por otra parte, el tratamiento con CPAP podría revertir en parte el mayor riesgo cardiovascular asociado a la apnea del sueño en estas pacientes. Se necesitan más investigaciones con grupos control de similar edad e IMC para poder determinar la prevalencia de SAHS en pacientes con SOP, así como los riesgos que ésta conlleva y sobre todo, los resultados del tratamiento a corto y largo plazo.

Referencias

- De Sousa G, Schlüter B, Menke T, Trowitzsch E, Andler W, Reinehr T. A comparison of polysomnographic variables between adolescents with polycystic ovarian syndrome with and without the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9:191-6.
- Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:517-20.
- Tasali E, Van Cauter E, Hoffman L, Ehrmann DA. Impact of obstructive sleep apnea on insulin resistance and glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3878-84.
- Tasali E, Chapotot F, Leproult R, Whitmore H, Ehrmann DA. Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:365-74.
- Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3078-82.
- Talbott EO, Guzik DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2414-21.
- Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:119-25.
- Wild RA, Bartholomew MJ. The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159:423-7.
- Bierwolf C, Struve K, Marshall L, Born J, Fehm HL. Slow wave sleep drives inhibition of pituitary-adrenal secretion in humans. *J Neuroendocrinol*. 1997;9:479-84.
- Roehrs T, Conway W, Wittig R, Zorick F, Sicklesteel JTR. Sleepwake complaints in patients with sleep-related respiratory disturbances. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:520-3.
- Flemons WW, Tsai W. Quality of life consequences of sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:S750-S6.
- Findley LJ, Unverzagt ME, Surat PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:337-40.
- Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest*. 1997;99:106-9.
- Lavie P, Here P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea. Syndrome as a risk factor for hypertension. *Br Med J*. 2000;320:479-82.
- Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990;336:261-4.
- Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*. 1996;27:401-7.
- Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1990;3:509-14.
- Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1992;47:101-5.
- Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:722-6.
- Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1988;93:104-9.
- Wilhoit SC, Suratt PM. Obstructive sleep apnea in premenopausal women. A comparison with men and

- with postmenopausal women. *Chest*. 1987;91:654-8.
22. Rubinstein I, England SJ, Zamel N, Hoffstein V. Glottic dimensions in healthy men and women. *Respir Physiol*. 1989;77:291-9.
 23. Popovic RM, White DP. Influence of gender on waking genioglossal electromyogram and upper airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:725-31.
 24. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Sexual influence on the control of breathing. *J Appl Physiol*. 1983;54:874-9.
 25. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin sleep cohort study. *Wisconsin Medical Journal*. 2009;108:246-9.
 26. Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51:285-93.
 27. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-213.
 28. 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;340:1314-20.
 29. Johns M. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992;15:376-81.
 30. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:737-47.
 31. Ryan PJ, Hilton MF, Boldy DA, Evans A, Bradbury S, Sapiano S, Prowse K, Cayton RM. Validation of British Thoracic Society guidelines for the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome: can polysomnography be avoided? *Thorax*. 1995;50:972-5.
 32. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;108:117-25.
 33. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol*. 1986;61:1403-9.
 34. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:549-54; quiz 54-5.
 35. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification. 2007.
 36. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;132:1057-72.
 37. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:173-8.
 38. Weaver TE. Adherence to positive airway pressure therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12:409-13.
 39. Sanders M. Sleep Breathing Disorders. En: Kryger M, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2005. pp. 969-1157.
 40. Conwell W, Patel B, Doeing D, Pamidi S, Knutson KL, Ghods F, Mokhlesi B. Prevalence, clinical features, and CPAP adherence in REM-related sleep-disordered breathing: a cross-sectional analysis of a large clinical population. *Sleep Breath*. 2012;16:519-26.
 41. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sanchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J, Castillo-Gomez J. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med*. 2004;98:984-9.
 42. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2005;28:309-14.
 43. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31:1071-8.
 44. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1181-5.
 45. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:608-13.
 46. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 1992. pp. 377-84.
 47. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1175-80.
 48. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidem-

- ics. *Chest*. 2008;133:496-506.
49. Calvar CE, Castro Jozami LV, Hermes RL, Bengolea SV. High prevalence of sleeping disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and its relationship with insulin resistance. [abstract no. 945]. En: Program and abstracts of the Endocrine Society 90th Annual Meeting San Francisco: Endocrine Society 2008.
50. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2005;99:1592-9.
51. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med*. 2002;3:401-4.
52. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005;99:1998-2007.
53. Wolk R, Somers VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol*. 2007;92:67-78.
54. Harsch IA, Hahn EG, Konturek PC. Insulin resistance and other metabolic aspects of the obstructive sleep apnea syndrome. *Med Sci Monit*. 2005;11:RA70-5.
55. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2005;165:447-52.
56. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1151-8.
57. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1313-6.
58. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:36-42.
59. Vgontzas AN, Trakada G, Bixler EO, Lin HM, Pejovic S, Zoumakis E, Chrousos GP, Legro RS. Plasma interleukin 6 levels are elevated in polycystic ovary syndrome independently of obesity or sleep apnea. *Metabolism*. 2006;55:1076-82.
60. Brownell LG, West P, Kryger MH. Breathing during sleep in normal pregnant women. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:38-41.
61. Maasilta P, Bachour A, Teramo K, Polo O, Laitinen LA. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest*. 2001;120:1448-54.
62. Driver HS, McLean H, Kumar DV, Farr N, Day AG, Fitzpatrick MF. The influence of the menstrual cycle on upper airway resistance and breathing during sleep. *Sleep*. 2005;28:449-56.
63. Netzer NC, Eliasson AH, Strohl KP. Women with sleep apnea have lower levels of sex hormones. *Sleep Breath*. 2003;7:25-9.
64. Polo-Kantola P, Rauhala E, Helenius H, Erkkola R, Irjala K, Polo O. Breathing during sleep in menopause: a randomized, controlled, crossover trial with estrogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2003;102:68-75.
65. Pien GW, Schwab RJ. Sleep disorders during pregnancy. *Sleep*. 2004;27:1405-17.
66. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol*. 1998;84:1055-62.
67. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 1: Clinical features. *Sleep*. 2002;25:412-9.
68. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 2: mechanisms. *Sleep*. 2002;25:499-506.
69. White DP, Schneider BK, Santen RJ, McDermott M, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV. Influence of testosterone on ventilation and chemosensitivity in male subjects. *J Appl Physiol*. 1985;59:1452-7.
70. Cistulli PA, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:530-2.
71. Zhou XS, Rowley JA, Demirovic F, Diamond MP, Badr MS. Effect of testosterone on the apneic threshold in women during NREM sleep. *J Appl Physiol*. 2003;94:101-7.

Revisiones

Hormonas bioidénticas: ¿qué debemos saber?

Bioidentical hormones: What should we know?

Dras. Alejandra Belardo, Paola García, Marina Gelin

E-mail: paola.garcia@bitalba.org.ar

Sección Endocrinología Ginecológica, Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen

La terapia hormonal convencional basada en estrógenos y progestágenos ha sido el tratamiento ideal para los síntomas menopáusicos. Sin embargo, se han observado algunos efectos adversos tras la utilización de esta terapéutica, y varios fueron los mitos que se crearon alrededor de ella. Las mujeres que se vieron afectadas en su calidad de vida buscaron terapéuticas alternativas para aliviar los síntomas y es allí donde nacen las hormonas bioidénticas (HB), mal llamadas “naturales”. Los compuestos de HB nacen de la necesidad de alivio de estos síntomas en mujeres posmenopáusicas; han aumentado su popularidad y se mantienen en vigencia a través de los medios de comunicación, pero carecen de un soporte científico que avale sus beneficios, riesgos y efectos adversos.

Palabras clave: hormonas bioidénticas, compuestos de hormonas bioidénticas, test salival, estrógenos, progestágenos.

Abstract

Conventional hormone therapy based on estrogen and progesterone has been the gold standard treatment for menopausal symptoms. Nonetheless, side effects have been observed after its use and due to them various myths have been created. The women that have seen their quality of life negatively affected have turned to the search of alternative treatments to relieve their symptoms, and thus it is how the Bioidentical Hormones (BH) appeared, misnamed “natural”.

The compounds of the BH are born from the need to relieve these symptoms in postmenopausal women and are also responsible for increasing the BH's popularity as well as keeping them current in the media. However they lack of scientific support that demonstrates their benefits, risks and adverse effects.

Key words: bioidentical hormones, compounded bioidentical hormones, salivary testing, estrogen, progesterone.

Definición

El término hormonas bioidénticas se refiere a aquellos medicamentos que contienen estrógeno,

progesterona u otras hormonas que son químicamente iguales a las hormonas secretadas por el ovario, glándula suprarrenal o sintetizadas en los tejidos extraglandulares. Estos compuestos incluyen estradiol, estrona, estriol, progesterona, testosterona y dehidroepiandrosterona (1).

Las hormonas bioidénticas son ahora el centro de atención de un conflicto político, económico y legal.

Origen del conflicto

El procesamiento de los compuestos farmacéuticos es regulado por diferentes organismos dependiendo de cada país. En nuestro país, la Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) es el organismo creado por el Poder Ejecutivo Nacional, cuya función son acciones que llevan al registro, control, fiscalización y vigilancia de la sanidad y calidad de los productos. En los EE.UU. son regulados en cada uno de los Estados por juntas estatales de farmacia. En la década de los 30, la mayor parte de los fármacos se elaboraba siguiendo la prescripción de un médico, por lo cual se crea la primera Ley Federal reguladora de fármacos, la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*.

En los años 90, la *Food and Drug Administration* (FDA) observó que los preparados farmacéuticos no se sometían a las regulaciones de los nuevos fármacos y adquirió jurisdicción sobre la comercialización y promoción de tales medicamentos. Las farmacias no podían per se llevar a cabo estudios clínicos necesarios para la aprobación de nuevos medicamentos, por lo que en el año 1992 la FDA se reservó el derecho de la aplicación selectiva a los medicamentos de fórmulas magistrales. En el año 1997 la *Food and Drug Modernization Act* añadió una enmienda en la que se afirmaba que los medicamentos de formulación magistral no eran nuevos fármacos y al mismo tiempo, la ley prohibía la comercialización de estos medicamentos.

La FDA publicó una nueva *Compliance Policy Guide* en 2002, en la que afirmaba que la aplicación selectiva giraría en torno a tres factores principales: a) un posible efecto adverso del medicamento; b) si los medicamentos

contenían componentes no aprobados por la FDA y; c) si los medicamentos de formulación magistral se parecían a medicamentos ya dejados de comercializar por razones de seguridad.

En 2006, la FDA consideraba a los medicamentos de formulación magistral como “nuevos medicamentos”, pero los tribunales establecieron el precedente legal, haciendo referencia a que estos preparados no son “nuevos medicamentos” (2).

Introducción

Desde que se publicó el primer reporte de tratamiento eficaz de los síntomas climatéricos con terapia hormonal sustitutiva (TH), se han realizado numerosos estudios de fisiología, fisiopatología, observacionales y controlados para conocer el efecto de los tratamientos que han contribuido a aumentar la expectativa de vida en las mujeres (3).

La disponibilidad de una amplia variedad de hormonas aprobadas por la FDA para el tratamiento de los síntomas menopáusicos permite la individualización de la terapia con diferentes productos, dosis, regímenes y vías de administración para satisfacer las necesidades de las mujeres posmenopáusicas que experimentan síntomas vasomotores moderados a intensos y/o atrofia vulvovaginal (4).

La *International Menopause Society* (IMS) en sus Recomendaciones Actualizadas sobre la TH en la posmenopausia hace referencia a que debe ser individualizada y ajustada según los síntomas y a la necesidad de prevención, considerando también la historia personal y familiar (5).

La *North American Menopause Society* (NAMS) recomienda que la TH se implemente con estrógenos en la menor dosis efectiva, consistente con las metas de tratamiento, beneficios y riesgos de la mujer individual, con el agregado de un progestágeno para proteger el útero contra la hiperplasia o el cáncer endometrial (6).

La FDA aprobó estrógenos y progestágenos para utilizar en la TH. Estos incluyen estrógenos equinos conjugados, estrógenos conjugados sintéticos, estrógenos esterificados, estropipato y estradiol; en cuanto a los progestágenos se incluye al acetato de medroxiprogesterona, noretindrona, levonorgestrel y progesterona (4).

En cuanto a las hormonas bioidénticas (HB), están disponibles en fórmulas aprobadas por la FDA, como también en compuestos no aprobados por la FDA. Todas las hormonas aprobadas por la FDA, ya sean bioidénticas o no bioidénticas, se han sometido a extensas pruebas de seguridad, eficacia, pureza y estandarización en su fabricación (4).

En contraste, existen compuestos de hormonas bioidénticas (CHB) que no fueron sometidos a estudios a gran escala, randomizados y controlados (7).

Las HB aprobadas por la FDA se encuentran disponibles en forma de píldoras, parches, geles, emulsiones, aerosoles y cremas que contienen estradiol, y dos productos de progesterona para administración vaginal y oral (4).

La FDA ha estimado que los CHB representan el 1% de todas las recetas en los Estados Unidos, aproximadamente 30 millones de recetas por año (8).

Formulaciones de las HB

Los CHB son preparados por farmacéuticos en respuesta a las prescripciones de los médicos (5). La terapia con hormonas compuestas bioidénticas (TCHB) habitualmente utiliza estrógenos y progesterona y algunas veces, testosterona, pregnenolona o dehidroepiandrosterona (7). Estos compuestos se pueden preparar en formas sublinguales, orales, transdérmicas, óvulos vaginales, gránulos subdérmicos o para colocarse entre las encías y las mejillas. La progesterona también puede ser administrada en forma intramuscular. En los EE.UU. los materiales utilizados en CHB son los mismos que utiliza la industria farmacéutica para la producción de compuestos hormonales aprobados por la FDA, por lo cual, los CHB utilizados en terapia de reemplazo y los fármacos aprobados por la FDA son regulados por los comités estatales de farmacia y cada vez más por la FDA.

Sin embargo, los CHB no están sujetos a las mismas leyes federales diseñadas para regular los fármacos producidos masivamente, por lo cual han surgido inquietudes acerca de la seguridad, eficacia, pureza, consistencia y estandarización de las preparaciones de los CHB (4).

Luego de las publicaciones del *Women's Health Initiative* (WHI) en 2002, estudio en el cual se evaluaron los riesgos y beneficios de la TH en mujeres posmenopáusicas, se concluyó que los riesgos de administrar 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados y 5 mg de acetato de medroxiprogesterona en forma combinada fueron superiores a los beneficios (9), lo que generó inquietudes entre las usuarias, que buscaron como consecuencia terapéuticas alternativas y esto aumentó el consumo de los CHB.

Mientras tanto, los materiales promocionales de la TCHB clamaban que estos productos eran naturales con argumentos tales como, por ejemplo, que son derivados de plantas y más seguros porque: 1) eran idénticos a las hormonas endógenas propias del cuerpo; 2) estaban hechos a la medida en dosis y liberación; 3) eran más efectivos en el alivio de los síntomas menopáusicos; y 4) aparentaban tener menos efectos adversos. La FDA expresó inquietudes acerca de los riesgos directos e indirectos de estos CHB, incluyendo la posibilidad de eventos adversos graves de las hormonas en sí mismas, de las consecuencias de sobredosificación o subdosifica-

ción y de la contaminación o adulteración de productos; mientras los indirectos podrían resultar del uso de preparaciones compuestas ineficaces (4).

La FDA también expresó preocupación acerca del uso de estriol, ya que utilizado en forma sistémica, ningún fármaco con esta composición ha sido aprobado por la FDA y del cual se desconocen la seguridad y la eficacia por vía oral (10).

Las HB y los diversos productos hormonales femeninos comercializados son producidos por empresas farmacéuticas que utilizan la misma materia prima, habitualmente soja o alguna especie vegetal. La diferencia entre los productos comerciales y los productos de las farmacias especializadas en CHB radica en el hecho de que estas últimas no han sido reguladas en su preparación. No hay estudios clínicos que documenten que las HB confieran mejores resultados o seguridad. Las formulaciones magistrales a medida o CHB deberían considerarse con los mismos riesgos y ventajas que los productos comerciales ante la falta de estudios que documenten su seguridad. Ante dosis bioequivalentes de estrógenos y gestágenos, deben esperarse los mismos resultados biológicos. Por esta razón, los mismos riesgos y ventajas se aplican a dosis equivalentes de todos los productos (2).

Formulaciones estrogénicas en TCHB

Las formulaciones estrogénicas que contienen combinaciones de estrona, estriol y estradiol contienen el estradiol suficiente para producir los mismos efectos biológicos asociados a los preparados comerciales (2).

Una característica de los CHB es la frecuente inclusión de estriol en la preparación, el cual es producto del metabolismo del estradiol y la estrona.

La actividad estrogénica dentro de un tejido está influenciada por el tipo de estrógeno y el subtipo de receptor estrogénico que se encuentra dentro de ese tejido. Tomando el estradiol como estándar la afinidad para ambos receptores de estrógenos (RE) α y β es igual a 100, la estrona tiene una afinidad de 60 para RE α y 37 para RE β . El estriol se une al RE α con una afinidad de 14 y de 21 para el RE β . Sería de esperar que los compuestos que contienen grandes cantidades de estradiol tuvieran grandes efectos sobre todos los tejidos estrogénos sensibles. Sin embargo, los RE α se encuentran principalmente en endometrio, ovario y en células de cáncer de mama. Por el contrario, los RE β se encuentran mayormente en riñón, mucosa intestinal, pulmón, médula ósea, cerebro y células endoteliales (11).

En los EE.UU. los preparados utilizados en TCHB son el BIEST (biestrogen) que contiene el 20% de estradiol, el 80% de estriol y el TRIEST (triestrogen) que contiene el 10% de estradiol, el 80% de estriol, el

10% de estrona, contenidos en 1 mg por mg base, los cuales son prescritos por médicos y elaborados en farmacias especializadas en CHB. El estriol como entidad única o en combinación con otros fármacos no está disponible comercialmente para uso por vía oral, a diferencia de Europa y Japón, donde es ampliamente usado. La potencia del estradiol es 80 veces mayor a la del estriol (7).

Las dosis para el Biest y para el Triest es de 1,25-2,5 mg (12).

La ingesta de 2,5 mg de Biest (2 mg de estradiol con 0,5 mg de estriol) en realidad es el equivalente de 0,525 mg de estradiol, que es más que una prescripción de 0,5 mg de estradiol (13).

Formulaciones de progesterona en TCHB

Se cree que la progesterona bioidéntica como crema tópica aumentaría la libido, tendría efecto sobre los síntomas climatéricos, sería útil en la prevención de la osteoporosis, produciría una mejoría en el estado de ánimo y también en el metabolismo de las grasas (14).

La progesterona en los CHB se administra por vía transdérmica en forma de gel o crema asociada con estrógeno. La tendencia es pensar que el agregado de progesterona serviría para evitar la hiperplasia endometrial. Sin embargo, las mujeres con histerectomía pueden recibir este régimen combinado, de uso tópico, ya que la progesterona no tiene actividad protectora en el endometrio frente a la acción estrogénica (15).

En el estudio de Vashisht y cols. (16) se evaluó la absorción sistémica de progesterona y estrógeno, aplicados diariamente en forma de crema transdérmica (40 mg de progesterona más 1 mg de estradiol), durante 48 semanas. Las pacientes refirieron mejoría de los síntomas menopáusicos, y se observaron aumentos significativos en los niveles plasmáticos de progesterona y estradiol. No hubo evidencia de acumulación de progesterona con el tiempo, pero se necesitarían estudios adicionales para evaluar la eficacia y seguridad de esta combinación de hormonas.

Valor de las concentraciones de HB en saliva

La concentración salival de los esteroides sexuales varía ampliamente entre las personas y entre las determinaciones en un mismo individuo. No se han realizado estudios clínicos adecuados que documenten la relación entre la concentración salival y la respuesta clínica de la paciente. Adaptar la posología de un tratamiento de acuerdo con la concentración hormonal obtenida en saliva resulta atractivo, pero no se le ha dado valor científico a este método, debido a que la concentración salival de hormonas es variable y es poco probable que los estudios clínicos proporcionen información de

utilidad (2).

Cirigliano M. (17) en su revisión sobre la evidencia de la TCHB, hace referencia a que los defensores de los CHB en los EE.UU. a menudo recomiendan las mediciones de estradiol y progesterona en saliva para el ajuste de la dosis hormonal. El argumento se basa en que la saliva es similar a un ultrafiltrado de la sangre y así, los niveles salivales representan con mayor precisión la hormona libre sobre la hormona total.

Boothby y cols. (7), en su revisión de TCHB, sostienen que de acuerdo con la investigación basada en la evidencia, las pruebas en saliva proporcionan pobre reproducibilidad y falta de evidencia.

Por lo tanto, en la actualidad el ajuste de las dosis hormonales ya sea en más o menos debe basarse en la sintomatología, y no en los niveles de sangre o saliva (18).

La determinación hormonal en saliva no puede considerarse el "gold standard" para el monitoreo de los niveles hormonales, ya que existe una baja correlación entre el estradiol sérico y salival.

Creencias de las usuarias

Con el objetivo de valorar la frecuencia y las experiencias de las mujeres con TCHB se realizó un estudio en la Clínica de Salud de las Mujeres de la Clínica Mayo, en Rochester, encuestando a 184 mujeres que buscaban atención médica para sus síntomas menopáusicos o tenían dudas sobre la TH. Las preguntas estaban dirigidas a sus creencias y experiencias clínicas por medio del autorreporte con las CHB. El resultado arrojó que el 20% admitía haber consumido alguna vez CHB; el 14% respondió que tomaba actualmente y el 50% estaba familiarizada con este tipo de tratamiento. En cuanto a la administración de TH convencional, el 58% alguna vez la utilizó y el 21% estaba bajo tratamiento al momento de la consulta. Llamó la atención que la frecuencia de administración en ese centro académico fuese mayor a la esperada ya que los médicos de dicho centro preferentemente prescriben tratamientos convencionales aprobados por la FDA. La satisfacción respecto del tratamiento fue similar entre usuarias de TCHB y TH convencional, pero las mujeres familiarizadas con TCHB fueron más propensas a creer que ésta es más segura. Sabemos que las creencias de que la TCHB es más segura que la TH convencional no están sustentadas por la bibliografía médica; sin embargo, parecerían derivar de los medios de comunicación u otras fuentes de información (4).

La revisión de Sites C. (8) hace referencia a una encuesta realizada en una farmacia especializada en CHB en 82 mujeres, donde se observó que la mitad de las pacientes creía que el término "natural" significaba el origen vegetal y no sintético. Además, creen que la TCHB tiene menos o ningún riesgo y/o efecto adverso, siendo igual o más efectiva que la TH convencional para

los síntomas menopáusicos.

Hormonas bioidénticas y cáncer

Se han publicado algunos estudios de riesgo de cáncer de endometrio y cáncer de mama asociado con la TCHB. Por ejemplo, se ha encontrado que el estriol estimula el crecimiento de células de cáncer de mama y la hiperplasia endometrial (4).

Sin embargo, la inclusión de estriol en formulaciones de hormonas bioidénticas se basa principalmente en datos en animales, lo que sugiere que ese estriol puede ser más seguro con respecto al desarrollo de cáncer de mama.

Lemon realizó un estudio en ratas vírgenes medicadas previamente con estriol, que fueron expuestas a un agente carcinógeno conocido (19) y observó una reducción de la inducción de tumores. Luego de la exposición al agente carcinógeno, al implantar estriol, los tumores tendieron a retroceder. Sin embargo, otros experimentos sugieren que el etinilestradiol tuvo los mismos efectos en estas ratas. En contraste, cuando las mujeres mayores con cáncer de mama fueron tratadas con estradiol, se comprobó que había el 25% de crecimiento de las metástasis (20).

El cáncer endometrial ha sido asociado con HB que contienen estrógenos. Si en la preparación de las CHB se agregara progesterona, podría ocurrir que no inhibiera la hiperplasia endometrial inducida por estrógenos.

En Australia se reportaron 3 casos de carcinoma de endometrio en pacientes que recibieron TCHB, en los tres casos presentados se planteó la posibilidad de que el componente estrogénico se absorbiera significativamente, y que la dosis de progesterona fuese inadecuada, lo que puede haber sido la causa de la hiperplasia de endometrio. Es importante señalar que la Sociedad de Menopausia Australiana no recomienda el uso de la TCHB (21).

Puntos destacados

1. La estructura molecular de las hormonas usadas en TH es similar o idéntica a la humana, y las hormonas de la TCHB son idénticas a la humana.
2. La TH está aprobada por la FDA; la TCHB no está aprobada por la FDA.
3. El dosaje hormonal en TH puede ser monitoreado y es constante, en la TCHB no está monitoreado y es inconstante.
4. La evidencia científica en la TH está documentada a través de trabajos científicos a diferencia de la TCHB, donde no existen trabajos científicos que avalen su uso.

Conclusión

Los CHB han aumentado en popularidad en los últimos años, debido al marketing comercial que los promociona como "naturales". Sin embargo, es muy escaso

el conocimiento acerca de los beneficios, riesgos y efectos adversos de estos compuestos hormonales, debido a la falta de estudios controlados, randomizados, doble ciego y placebo.

En la búsqueda de la mejoría de los síntomas que afectan la calidad de vida, las mujeres pueden recurrir a terapias no convencionales, con la esperanza de que sean más seguras y más naturales. Como médicos debemos estar interiorizados en este tópico para poder dar repuestas a sus preguntas y preocupaciones y educar con relación a creencias equivocadas. Todos los principales estamentos científicos, clínicos y regulatorios en salud de la mujer aconsejan en contra de la prescripción y el uso de estas hormonas.

La opinión de los autores es coincidente con el resto de la literatura, considerando que el uso de los CHB debería indicarse solo cuando se documenten sus beneficios, efectos adversos y riesgos por medio de estudios científicos, por lo que no consideramos actualmente su aplicación a la prescripción médica.

Referencias

1. Santen R, Craig Allred D, Ardoin S, Archer D, Boyd N, Braunstein G, et al. Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1-66.
2. Speroff L, Fritz M. Tratamiento hormonal postmenopáusico. In: Speroff L, Fritz M, eds. *Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad.* Barcelona: Lippincott, Williams & Wilkins; 2012. pp. 779-81.
3. Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010: Artículo de revisión. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78(8):423-40.
4. Iftikhar S, Shuster LT, Johnson RE, Jenkins SM, Wahner-Roedler DL. Use of bioidentical compounded hormones for menopausal concerns: cross-sectional survey in an Academic Menopause Center. *J Women's Health.* 2011;20(4):559-65.
5. Recomendaciones actualizadas sobre terapia hormonal de la postmenopausia y estrategias preventivas para la salud de la mediana edad. Disponible en: http://www.imsociety.org/pd.files/ims_recommendations/updated_ims_recommendations_on_postmenopausal_hormone_therapy_and_preventive_strategies_for_midlife_health_01_06_11_spanish.pdf
6. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2010;17:242-55.
7. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bio-identical hormone therapy: a review. *Menopause.* 2004;11:356-67.
8. Sites C. Bioidentical hormones for menopausal therapy: review. *Women's Health.* 2008;2:163-71.
9. Writing group for the women's health initiative randomized controlled trial. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
10. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration. FDA takes action against compounded menopause hormone therapy drugs. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration. 2008.
11. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . *Endocrinology.* 1997;138(3):863-70.
12. Files J, Ko M, Pruthi S. Bioidentical Hormone Therapy: Concise review for clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(7):673-80.
13. Chervenak J. Bioidentical Hormones for maturing women: A review. *Maturitas.* 2009;64:86-9.
14. Lee JR. Use of Pro-Gest cream in postmenopausal women. *Lancet.* 1998;352:905.
15. Wren B, Day R, McLachlan A, Williams K. Pharmacokinetics of estradiol, progesterone, testosterone and dehydroepiandrosterone after transbuccal administration to postmenopausal women. *Climacteric.* 2003;6(2):104-11.
16. Vashist A, Wadsworth F, Carey A, Carey B, Sutdd J. A study to look at hormonal absorption of progesterone cream used in conjunction with transdermal estrogen. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21(2):101-5.
17. Cirigliano M. Bioidentical hormone therapy: a review of the evidence. *J Women's Health.* 2007;16(5):600-31.
18. ACOG committee on Gynecologic Practice: ACOG committee opinion number 322. Compound bioidentical hormones. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5):1139-40.
19. Lemon H. Antimammary carcinogenic activity of 17-alpha-ethinyl estriol. *Cancer.* 1987;60:2873.
20. Lemon H. Pathophysiologic considerations in the treatment of menopausal patients with oestrogens. Mammmary carcinoma. *Acta Endocrinol Suppl Copenh.* 1980;233:17-27.
21. Eden J, Hacker N, Fortune M. Three cases of endometrial cancer associated with bioidentical hormone replacement therapy. *MJA.* 2007;187:244-5.

Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos

Complete androgen insensitivity syndrome

María Laura Solana¹; Analía Paris²

¹Especialista en Ginecología y Obstetricia ²Especialista en Endocrinología, Lincoln, Pcia. de Buenos Aires

analiaparis@botmail.com.ar

Resumen

El síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (SICA), también conocido como síndrome de Morris, es una afección genética ligada al cromosoma X producida por un desorden en el receptor de andrógenos (RA), asociada con agenesia vaginal y uterina, y presencia de testículos con producción normal de andrógenos en mujeres con cariotipo 46,XY.

El manejo debe ser realizado por un equipo multidisciplinario, debe incluir gonadectomía, reemplazo hormonal, dilatación vaginal y atención psicológica.

En este trabajo se realiza una revisión de la literatura y se describen dos casos clínicos.

Abstract

Complete insensitivity to androgen syndrome (CIAS), also known as Morris syndrome, is a genetic disorder X-linked, produced by a disorder in the androgen receptor (AR) associated with vaginal and uterine agenesis, presence of testicles and normal production of androgens in women with karyotype 46, XY. The management must be performed by a multidisciplinary team and should include gonadectomy, hormone replacement, vaginal dilation and psychological attention.

In this paper we review the literature and describe two clinical cases.

Introducción

Los primeros reportes de insensibilidad a los andrógenos provienen del siglo XIX e incluyen la suposición de que tanto la reina Isabel I de Inglaterra como Juana de Arco estaban afectadas por esta condición. En 1953, Morris describe por primera vez el cuadro clínico de “feminización testicular” luego de la revisión de 82 casos recolectados de la literatura; dichos pacientes presentaban fenotipo femenino, escaso vello corporal, genitales externos de tipo femenino y presencia de testículo (1).

Los síndromes de insensibilidad son anomalías en la diferenciación sexual que se clasifican dentro de “los trastornos del desarrollo sexual” y se originan por mutaciones en el gen del receptor de andrógenos (RA) localizado en brazo largo del cromosoma X, que impiden el desarrollo normal de los genitales internos y externos en sujetos genéticamente masculinos (2).

La fisiopatología es la falta de respuesta completa o parcial a los andrógenos en los tejidos diana,

siendo normal la producción de testosterona en el testículo. La forma completa se caracteriza por fenotipo femenino con desarrollo mamario normal, escaso vello púbico y axilar, genitales externos femeninos, vagina en fondo de saco ciego y cariotipo 46 XY (3). Las gónadas se localizan en el labio mayor, en el canal inguinal o intraabdominalmente.

Mientras que en la forma parcial se presenta con virilización mínima y genitales ambiguos, el síndrome de insensibilidad leve a los andrógenos se presenta con infertilidad, sin alteraciones en los genitales en pacientes virilizados (4).

En este trabajo se realiza una revisión del síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos y se describen dos casos clínicos.

Caso clínico 1

Paciente mujer que consulta a los 17 años por amenorrea primaria.

Antecedentes personales: cirugía de hernia inguinal bilateral a los 16 meses de vida.

Antecedentes familiares: se destaca que la madre de la paciente tiene una hermana, una tía y una prima vía materna con amenorrea primaria.

Examen físico: fenotipo femenino normal con escaso vello axilar y pubiano; en la colposcopia, introito pequeño, no se visualiza cuello de útero.

Exámenes complementarios:

Laboratorio: LH: 27,4 UI/ml (VR 2,4-12,6 UI/ml); FSH: 21,6 UI/ml (VR 3,5-12,5 UI/ml); estradiol: 105 pg/ml (VR 24,5-195 pg/ml); testosterona: 0,7 ng/ml (VR 0,06-0,82 ng/dl).

Ecografía ginecológica: no se visualiza útero ni anexo.

Estudio genético: cariotipo 46, XY. Junto con los exámenes clínico, dosaje hormonal y análisis cromosómico se realiza diagnóstico de síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos.

La paciente concurre en forma esporádica a la consulta, no completa los estudios de imágenes para localización de las gónadas para su posterior extirpación quirúrgica ni la dilatación vaginal.

Seis años posteriores al diagnóstico, consulta la hermana menor de la paciente a los 16 años por amenorrea primaria y se realiza también el diagnóstico de síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos.

Caso clínico 2

Paciente mujer que consulta a los 16 años por amenorrea primaria.

Antecedentes personales: cirugía de hernia inguinal bilateral a los 7 años de edad.

Antecedentes familiares: hipotiroidismo materno.

Examen físico: fenotipo femenino normal, escaso vello pubiano y axilar, colposcopia con vagina hipoplásica.

Exámenes complementarios:

Laboratorio: LH: 31,6 UI/ml (VR 2,4-12,6 UI/ml); FSH: 14,2 UI/ml (VR 3,5-12,5 UI/ml); estradiol: 99 pg/ml (VR 24,5-195 pg/ml); testosterona: 0,6 ng/ml (VR 0,06-0,82 ng/ml).

Ecografía ginecológica: no se visualiza útero ni anexos.

Estudio genético: cariotipo 46, XY.

Se realizó extirpación de las gónadas y dilatación vaginal. Actualmente se encuentra en tratamiento hormonal sustitutivo con anticonceptivos orales y en seguimiento por psicología.

Epidemiología

La prevalencia de este trastorno se estima entre 1:20.000 a 1:99.000 nacidos vivos varones. Se presenta en forma recesiva ligada al cromosoma X, pero más del 30% de las mutaciones son esporádicas, *de novo*. La prevalencia se eleva del 0.8 al 2.4% cuando se estudia a mujeres con hernias inguinales (5).

Genética

El RA pertenece a una subfamilia de la gran familia de factores de transcripción nuclear. La unión de los andrógenos a su receptor induce un cambio estructural en el RA que convierte al receptor de un estado inactivo a su forma activa favoreciendo su unión al ADN (6) (Figura 1).

El gen del RA está localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq11-q12), comprende ocho exones y codifica para una proteína de 114 kd.

El exón 1 es el más largo y codifica la porción amino-terminal de la proteína. La función de esta región es iniciar la transcripción génica. Los exones 2 y 3 codifican el dominio de unión al ADN, estructuralmente constituyen los dedos de zinc. Las mutaciones de esta región condicionan un receptor no funcional debido a su incapacidad para la unión al ADN y por ende, el no inicio de la actividad de transcripción génica. El exón 4 codifica la porción denominada "hinge", dominio implicado en la configuración de la estructura del receptor. Los exones del 5 al 8 codifican la porción del receptor requerida para la unión de los andrógenos al receptor, en este dominio es donde se ha detectado el mayor número de mutaciones. Las mutaciones en esta región pueden alterar la afinidad para la unión de los andrógenos y/o la especificidad de unión. Aproximadamente el 20% de todas las mutaciones ha ocurrido en los codones con residuo de arginina (7).

Se conocen más de 800 mutaciones, las cuales pueden ser cualitativas y cuantitativas y dan como resultado distintas enfermedades: en general, las mutaciones que provocan mayores alteraciones de la estructura y la función del receptor conducen al fenotipo completo. Existe variación fenotípica para una misma mutación y puede observarse en las familias afectadas (4).

Diferenciación sexual normal

La diferenciación sexual es un proceso que se inicia precozmente durante la embriogénesis. En los varones, el gen denominado SRY (región determinante sexual Y) ubicado en el brazo corto del cromosoma Y es necesario para la diferenciación de la gónada hacia testículo; su ausencia determina que el primordio gonadal se desarrolle a gónada femenina (9).

En cambio, la determinación de la morfología de los genitales internos y externos depende de la secreción y la acción de varias hormonas producidas por la gónada masculina. El desarrollo divergente comienza

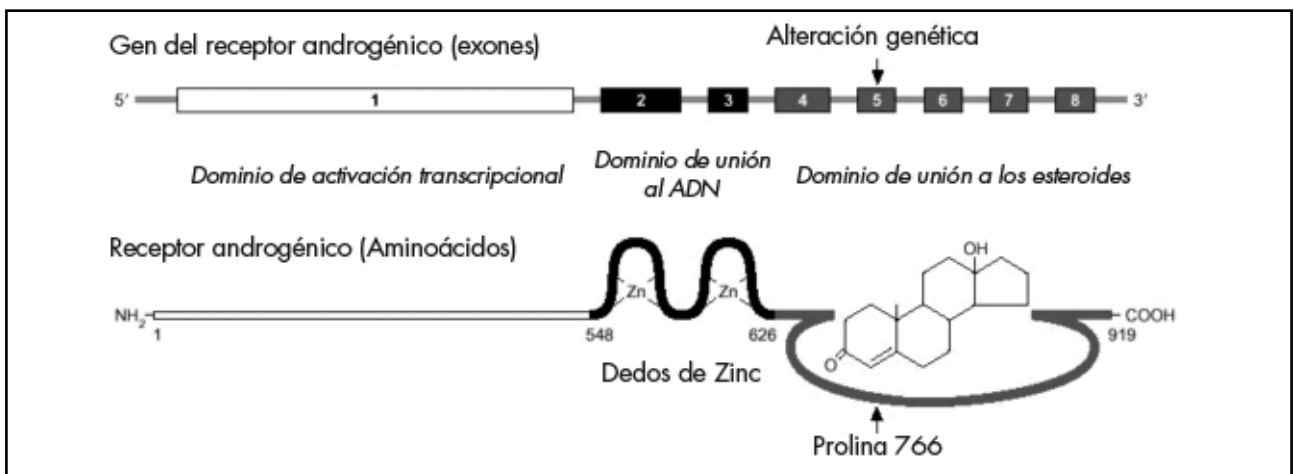


Figura 1. Receptor de andrógenos.

entre la 7ª y 9ª semanas de gestación. Los genitales internos en el embrión indiferenciado están formados por dos pares de conductos: los de Müller y los de Wolff (1).

Los andrógenos son críticos para el desarrollo masculino. El desarrollo masculino solo puede ocurrir si los andrógenos están disponibles y pueden actuar en los órganos diana y de esta manera completar la diferenciación sexual. La producción y la secreción de testosterona y su conversión a dehidrotestosterona comienzan en el primer trimestre, aproximadamente en la semana 7-8 de gestación. La gonadotropina coriónica humana placentaria (hCG) estimula inicialmente la producción de testosterona por las células de Leyding. En la semana 16 de gestación, los niveles de hCG descienden y la secreción fetal de hormona luteinizante (LH) comienza a controlar los niveles circulantes de andrógenos (1,8).

En forma de testosterona, los andrógenos son responsables del desarrollo de los conductos de Wolff determinando la formación del epidídimo, conducto deferente y vesículas seminales. El desarrollo de los genitales masculinos externos, pene y escroto, depende de la dehidrotestosterona (8).

La hormona antimülleriana (HAM) y el factor de crecimiento insulino-símil 3 (IGF-3) son también importantes para el desarrollo del aparato reproductivo fetal. La HAM es secretada en el testículo fetal por las células de Sertoli, que provoca la regresión de los derivados müllerianos. En ausencia de HAM se desarrollan los derivados müllerianos útero, trompa y tercio superior de vagina. El IGF-3 secretado por los testículo controla la primera fase del descenso escrotal fuera del *gubernaculum*, mientras que el descenso dentro del escroto es controlado por los andrógenos.

Durante la etapa posnatal, los andrógenos son responsables de la iniciación de la adrenarca y la pubertad. En

las mujeres, los andrógenos tanto ováricos como adrenales participan en el desarrollo del vello pubiano y axilar (5) (Figura 2).

Perfil hormonal

Las mujeres con SICA tienen el perfil endocrino de un estado de resistencia a las hormonas. Las concentraciones de la testosterona están dentro o por encima del rango normal; la LH está incrementada, lo que refleja la falta de respuesta hipotalámica a la testosterona (10). Los niveles de estradiol están elevados como un efecto directo de la secreción testicular y la aromatización periférica de los andrógenos con la consiguiente conversión en estrógenos, pero son más bajos que los que presentan las mujeres normales.

En la pubertad se produce la feminización ampliada por la acción de los estrógenos sin la oposición de los andrógenos. Las concentraciones de FSH están en general dentro de los límites normales. Cuando se realiza la gonadectomía, se produce una mayor elevación de la LH plasmática y aumenta la concentración de FSH, lo que sugiere que tanto el estradiol como la inhibina tienen un papel en la retroalimentación.

Las concentraciones de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) están dentro de los límites femeninos (8).

El nivel elevado de HAM puede ser un marcador de resistencia a los andrógenos en el primer año de vida y después del comienzo de la pubertad (8).

Cuadro clínico

La presentación característica es de una adolescente con fenotipo femenino y amenorrea primaria.

En los recién nacidos o en la infancia se presenta como una hernia inguinal o una masa en los labios mayores

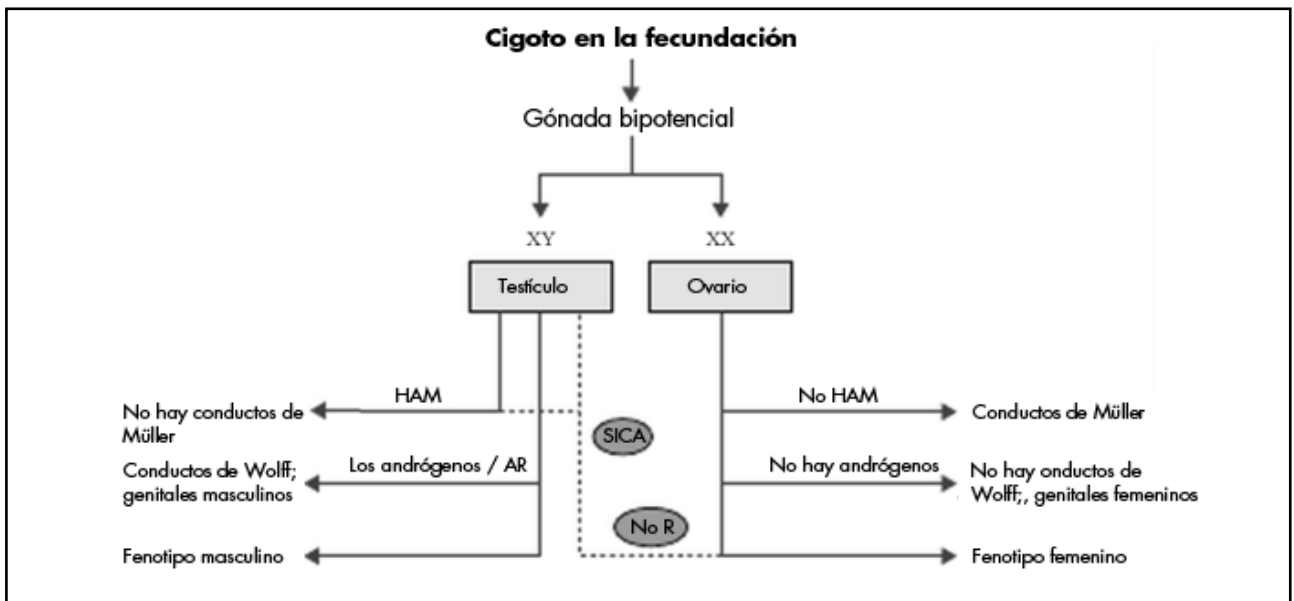


Figura 2. Diferenciación sexual normal (4).

que contiene un testículo en un niño con fenotipo femenino.

Las adolescentes con esta patología presentan amenorrea primaria, con desarrollo mamario y crecimiento puberal apropiado para la edad. El desarrollo de los caracteres sexuales secundarios dependientes de estrógenos se produce como resultado de un exceso de la aromatización de andrógenos. El vello axilar y pubiano suele estar ausente o puede estar presente en pequeñas cantidades (11,12). Los genitales externos son femeninos, con vagina corta que oscila entre 2-3 cm de longitud en pospúberes, terminando en fondo de saco ciego. Las trompas de Falopio, el útero, cuello del útero y el tercio proximal de la vagina están ausentes debido a la secreción de HAM por las células de Sertoli (1).

Las mujeres adultas con SICA en general son más altas que las mujeres sin el síndrome, pero en promedio más bajas que la población masculina (5).

Diagnóstico

En la población infantil que presenta hernia inguinal se debe realizar una evaluación completa que debe incluir la biopsia del contenido del saco herniario. De confirmarse que se trata de una gónada, se debe hacer un examen minucioso de los genitales externos y la realización de un cariotipo, basado en que el 1-2% de las niñas con hernia inguinal presentan SICA (13).

En pacientes adolescentes con amenorrea primaria, debe realizarse un examen detallado con especial atención al desarrollo de las mamas, al vello púbico y axilar, y de los genitales externos, principalmente de la anatomía himeneal.

Las pruebas de laboratorio revelan testosterona y LH elevadas, con estrógenos disminuidos.

Dentro de los estudios de imágenes, debe incluir una resonancia magnética nuclear (RMN) pelviana para documentar la anatomía interna y determinar la localización de las gónadas. De no estar disponible, puede resultar útil una ecografía ginecológica (5).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras causas de amenorrea primaria como la disgenesia gonadal completa XY, también conocida como síndrome de Swyer, anomalías del conducto de Müller, como lo es el síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hausner o el déficit de la 5 α -reductasa (14,15).

El diagnóstico definitivo se realiza con el estudio genético, el cual releva el cariotipo 46XY.

Tratamiento

El abordaje debe realizarse en forma multidisciplinaria e incluir la gonadectomía y posterior reemplazo hormonal, la creación de una vagina funcional, el asesoramiento genético y el apoyo psicológico.

Respecto a la gonadectomía, cuando se retrasa hasta la adolescencia o la edad adulta, la pubertad se produce espontáneamente dentro del rango de edad normal para las niñas. Si la gonadectomía se realiza en la infancia, la pubertad debe ser inducida con reempla-

zo de estrógenos (16). Los principios son similares a la inducción de la pubertad en niñas con síndrome de Turner. Frecuentemente se utiliza etinilestradiol en una dosis inicial de 2 μ g diarios a los 11 años de edad aproximadamente. Se incrementa la dosis en forma paulatina en 2-4 μ g cada 4-6 meses hasta alcanzar en el término de dos años una dosis diaria de 30 μ g diarios de etinilestradiol. A partir de entonces y en mujeres que tienen la gonadectomía después de la pubertad, son varias las preparaciones disponibles de estrógenos, ya sea por vía oral o transdérmica o en forma combinada como los anticonceptivos orales. Dado que las mujeres con SICA no presentan útero, pueden ser tratadas en forma continua con estrógenos sin oposición (4).

Si la gonadectomía no se realizó en la infancia, se recomienda hacerla en la adultez temprana para evitar el riesgo de tumores gonadales. Los distintos estudios sugieren un riesgo mayor al 30% al final de la adultez si no se realiza la gonadectomía (17).

Las opciones para la creación vaginal incluyen la dilatación o creación quirúrgica. El consenso actual propone la dilatación vaginal regular cuando la paciente y la familia estén preparadas debido a que no implica una urgencia médica. En caso de que la dilatación fracase o que la paciente no la desee, se requerirá cirugía (4).

La densidad mineral ósea está reducida en mujeres con SICA, independientemente del momento en que se realice la gonadectomía, motivo por el cual debe solicitarse su medición y, de ser necesario, iniciar tratamiento con vitamina D y calcio (18).

El apoyo psicosocial es fundamental y debe centrarse en la asimilación de la desconexión entre el sexo cromosómico, el gonadal, el fenotipo y sus implicancias. Con consentimiento de los padres y con un adecuado soporte psicosocial, la paciente debe ser informada del diagnóstico, la fisiopatología y la calidad de vida de un modo apropiado para su edad y por pasos, a lo largo de la niñez y la adolescencia. La paciente necesita ser asesorada e informada repetitivamente de su capacidad de vivir como mujer, a excepción de la fertilidad (8).

Muchas veces se solicita la detección de portadores para fines de consejo genético, que se puede realizar una vez identificada la mutación genética dentro de una familia.

Referencias

1. Hughes I, Deeb A. Androgen resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:577.
2. Hughes I, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child.* 2006;91:554-63.
3. García-Mayor RV. Actitud del médico frente a los síndromes de resistencia a los andrógenos. *La Medicina Hoy.* 2005;68:227-229.
4. Hughes I, Davies J, Bunch T, Vickie P. Androgen insensitivity syndrome. *The Lancet.* 2012;380:1419-28.

5. Oakes M, Eyvazzadeh A, Quint E. Complete androgen Insensitivity syndrome- a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21:305-310.
6. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor coregulators: an overview. *Endocrine Reviews.* 2002;23:175-200.
7. Quigley C, De Bellis A, Marschke K, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspective. *Endocrine Rev.* 1995;16:271-321.
8. Grumbach M, Hughes I, Conte F. Trastornos de la diferenciación sexual, Capítulo 22. En: *Williams Tratado de Endocrinología*, 10th. ed., Sección V: Reproducción. Madrid: Elsevier; 2004, pp. 917-1086.
9. Melo KFS, Mendoca BB, et al. Clinical hormonal behavioral, and genetic characteristic of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:324-350.
10. Bouvattier C, Carel JC, Lecoindre C. Postnatal changes of T, LH and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:29-32.
11. Boehmer AL, Brinkman O. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4151-60.
12. Sarpel U. Incidence of complete androgen insensitivity in girls with inguinal hernias and assessment of screening by vaginal length measurement. *J Pediatric Surg.* 2005;40:133.
13. Deeb A, Hughes I. Inguinal hernia in female infants: a clue to check the sex chromosomes? *BJU Int.* 2005;96:401-403.
14. Michala L, Goswami D, Creighton SM, et al. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG.* 2008;115:737-41.
15. Pittock ST, Babovic Vuksanovic-D, Lteif A. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser anomaly and its associated malformations. *Am J Med Genet Un.* 2005;135:314-16.
16. Looijenga LHJ, Hersmus R, Oosterhuis JW, Cools M. Tumor risk in disorders of sex development. *Best Pract Clin Endocrinol Metab.* 2007;21:480-95.
17. Looijenga LHJ, Hersmus R, et al. Gonadal tumours and DSD. *Best Pract Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:291-310.
18. Sobel V, Schwartz B, Zhu YS. Bone mineral density in the complete androgen insensitivity and 5-alpha reductase deficiency syndromes. *J Clinical Endocrinol Metab.* 2006;91:3017.

Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

Resumen del trabajo seleccionado para el análisis crítico

Estilos de vida en mujeres sometidas a fertilización in vitro: un estudio prospectivo

Lifestyle behaviors in women undergoing in vitro fertilization: a prospective study

Alice D. Domar, Ph.D.^a, Lisa Conboy, Sc.D.^b, Julia Denardo-Roneya, and Kristin L. Rooney, B.A.^a

^aBoston IVF, Waltham, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, and ^bOsher Research Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Publicado en: *Fertility and Sterility*. 2012;97:697-670.

Objetivo: determinar los estilos de vida/hábitos de las mujeres antes y durante un ciclo de FIV.

Diseño: relevamiento prospectivo.

Lugar: centro de infertilidad privado académicamente afiliado.

Pacientes: ciento dieciocho mujeres, entre 18 y 44 años, programadas para llevar a cabo un ciclo de técnica de reproducción asistida utilizando óvulos propios.

Intervenciones: ninguna.

Principales parámetros de resultados: historia de estilos de vida y hábitos diarios.

Resultados: en el mes previo al ciclo de FIV, el 92% ejercitaron, el 3% fumaron, el 73% tomaron alcohol, el 76% tomaron bebidas con cafeína, el 14% consumieron marihuana, y el 30% realizaron acupuntura. Durante el ciclo de FIV: el 100% ejercitaron, el 2%

fumaron, el 49% tomaron alcohol, el 77% tomaron bebidas con cafeína, el 12% consumieron marihuana y el 47% realizaron acupuntura.

Conclusiones: esta es la primera evaluación prospectiva de estilos de vida y hábitos durante un ciclo de técnica de reproducción asistida. Pudieron realizarse una serie de observaciones sorprendentes. A pesar del consejo médico contrario, algunas pacientes consumieron marihuana mientras realizaban el ciclo. Las pacientes continuaron ejercitando y consumiendo cafeína regular y diariamente, y casi la mitad consumieron alcohol. Se debería aconsejar respecto de hábitos adecuados a las pacientes que realizan técnicas de reproducción asistida.

Palabras clave: FIV, hábitos de vida, marihuana, acupuntura, ejercicio, tabaquismo, cafeína.

Comentarios

Dres. Germán Van Thillo y Martín Vilela

El presente estudio fue diseñado con el objetivo de recolectar información respecto de hábitos y comportamientos de las mujeres sometidas a FIV. Inteligente e instintivamente, la hipótesis del trabajo fue que la gente reportaría menos o no reportaría una serie de comportamientos que se sabe, por información sumamente disponible y divulgada, que podría afectar negativamente el resultado de una técnica de reproducción asistida. De 1055 pacientes contactadas, 118 se enrolaron previa firma de consentimiento en el estudio.

Las pacientes fueron reclutadas voluntariamente a través de la web y avisos en salas de espera, examen, etc.

El cuestionario acerca de los hábitos de los últimos cinco años, el último mes previo al ciclo de FIV y durante el ciclo, abarcaba los siguientes hábitos/comportamientos: ejercicio, sueño, consumo de tabaco, alcohol, cafeína, hierbas (marihuana), frutas y vegetales y el uso de acupuntura.

Durante el ciclo fueron contactadas diariamente por el investigador vía e-mail para que llenaran el cuestionario de conducta diariamente.

Se compararon los reportes de “últimos 5 años”, con los de “último mes” y los de “en ciclo”. El análisis resulta abarcativo, pues el ciclo de técnica de reproducción asistida podría verse afectado por el efecto, llamémosle crónico, de tal o cual hábito, o el efecto “agudo” al ser aumentado o implementado solo durante el ciclo de FIV, por lo que se comparó si una u otra condición influían en los resultados. También para evaluar la posibilidad de generalización de los resultados que se obtuvieran, se compararon los grupos etarios pues claramente podrían tener, por cuestiones generacionales, diferentes pautas de comportamiento (no será lo mismo una paciente de 20 años que una de 44), como así también el IMC (ejemplo: es de esperar que alguien deportista tenga un IMC inferior a alguien sedentario, que consume alcohol), entre el grupo de mujeres en estudio y un grupo tomado al azar no enrolado en el estudio, y ambos grupos fueron comparables para estas características.

El cuestionario resultaba cuali-cuantitativo, pues la pregunta inicial sobre X conducta era de respuesta binaria: SÍ-NO (ejemplo: “ha fumado”), y en caso de

ser afirmativa, la siguiente pregunta buscaba cuantificar (ejemplo: “cuántos cigarrillos por día: 1-5, 6-10, etc.”).

Si bien para este tipo de estudio epidemiológico la muestra es de relativo pequeño tamaño, los investigadores encontraron diferencias o cambios en los estilos de vida y hábitos durante el ciclo de técnica de reproducción asistida, en comparación con el “histórico” para cada paciente. Los principales cambios fueron:

- Comparando actitudes durante el ciclo de estímulo respecto del mes previo, se observó una reducción estadísticamente significativa en el consumo de alcohol y aumento en el uso de acupuntura.

- No hubo diferencias en el consumo de frutas/vegetales.

- Hubo aparentes mejorías en estilos de vida/hábitos al comparar los últimos 5 años respecto del ciclo de tratamiento: hubo un aumento estadísticamente significativo en la realización de ejercicio, y una significativa disminución en el consumo de tabaco, alcohol, cafeína y marihuana. No hubo cambios significativos en el uso de acupuntura o consumo de frutas/vegetales.

A pesar de lo arriba expuesto, llama la atención que las pacientes eran advertidas por escrito de no consumir alcohol, mantener un límite bajo de cafeína, no consumir marihuana, etc., y contrariamente, se las incentivaba a realizar acupuntura pre y posembriotransferencia; y sin embargo el 12% igualmente consumió marihuana durante el tratamiento, y la mitad continuó tomando alcohol y

cafeína, mientras que no hubo básicamente aumento en el uso de acupuntura.

Sin embargo, globalmente se observa que las pacientes realizan un esfuerzo por adoptar conductas favorables. Pero he aquí otro potencial sesgo: las pacientes que no se enrolaron no lo hicieron porque su conducta de los últimos 5 años o el último mes no tenía nada “que reprochar” (no fumaban, ejercitaron siempre, etc.) o, por el contrario, no estaban de acuerdo en abandonar ciertas conductas conocidas como desfavorables o no recomendables, o viceversa: pacientes con conductas más “reprochables” se enrolaron en una suerte de compromiso y concientización de cambiar los estilos de vida en pos de contribuir a un mejor resultado del ciclo de técnica de reproducción asistida. Sumado a esto, no se sabe si las pacientes que tienen cubierto el tratamiento por el seguro médico muestran diferentes conductas que aquellas que deben costearse el tratamiento privadamente, amén de la diferencia de estatus socioeconómico al que pertenece un grupo y otro.

Como conclusiones, la tendencia global de las pacientes, si están asesoradas y con claras recomendaciones en cuanto a hábitos pre e intratamiento, tienden a mejorar sus actitudes. Es importante que todo el personal tratante (médicos, enfermeras, etc.) indague el espectro de estas conductas y asesore adecuadamente a las pacientes, además de tener que realizar estudios de mayor tamaño.

Novedades bibliográficas

Ultraestructura de ovocitos humanos maduros luego de vitrificación *Ultrastructure of human mature oocytes after vitrification*

Khalili M.A.^{1,2}, Malone M.¹, Palmerini M.G.³, Bianchi S.³, Macchiarelli G.³, Nottola S.A.¹

¹ Departamento de Anatomía, Histología, Medicina Forense y Ortopedia, Universidad La Sapienza, Roma, Italia;

² Instituto Yazd para Ciencias de la Reproducción, Universidad de Ciencias Médicas Shabid Sadoughi, Yazd, Irán;

³ Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de L'Aquila, Italia

European Journal of Histochemistry 2012; 56:e38.

Desde la introducción de la reproducción asistida en humanos, la criopreservación de ovocitos ha sido considerada una opción atractiva para capitalizar el potencial de ovocitos excedentes y preservar la fertilidad femenina. Sin embargo, por dos décadas la tarea de criopreservar ovocitos ha sido limitada por las aún no optimizadas metodologías, con la consecuencia de resultados clínicos pobres o de incierta reproducibilidad. La vitrificación se ha desarrollado como la tecnología prometedora, aun si la técnica de congelamiento lento continuara siendo una alternativa viable. Sin embargo, la insuficiente información clínica y correlación multidisciplinaria sigue generando controversia acerca del impacto de esta técnica sobre la integridad del ovocito. De hecho, los estudios morfológicos podrían aportar mucho a este debate. La microscopía de contraste de fase y otras técnicas de microscopía óptica, incluyendo la citoquímica, proveyeron sustancial información morfofuncional

del ovocito vitrificado, pero son insuficientes para revelar cambios estructurales finos. El daño ultraestructural es uno de los eventos más adversos asociados a la criopreservación, como el efecto tóxico de los crioprotectores, la formación de cristales de hielo y el estrés osmótico. Sorprendentemente, esto ha atraído solo una limitada atención al área de la microscopía electrónica de transmisión. En esta revisión, la estructura subcelular del ovocito humano maduro luego de la vitrificación es discutida a la luz de estudios ultraestructurales más relevantes. Particularmente, la casi total ausencia de vacuolización citoplasmática parece ser el marcador más relevante de calidad en ovocitos vitrificados. Así también la reducción de los gránulos corticales y los cambios en la zona pelúcida y su endurecimiento hacen del ICSI la técnica de inseminación por utilizar luego de la criopreservación.

Palabras clave: ovocito, metafase II, vitrificación, ultraestructura, humano.

Efecto del tratamiento con esteroides y antibióticos en los resultados en ciclos de FIV con *assisted hatching* (eclosión asistida)

Effect of steroid and antibiotic treatment during assisted hatching on IVF outcomes

Karipcin F.S.¹, Moragianni V.A.^{2,3,4}, Milete B.², Kinzer D.R.², Thornton K.L.^{2,3,4}, Barrett B.², Penzias A.S.^{2,3,4}

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Texas Medical Branch en Galveston, Galveston, TX, EE.UU. ²Boston IVF, Waltham, MA, EE.UU., ³División de Endocrinología Reproductiva e Infertilidad, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, EE.UU., y ⁴Departamento de Obstetricia, Ginecología y Biología Reproductiva, Escuela de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE.UU.

Human Fertility 2012; 15:205-209

La información sobre el uso de esteroides y antibióticos en técnicas de reproducción asistida (TRA) es limitada. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto de estos tratamientos en el resultado de ciclos de FIV en los que se realizaba *assisted hatching* (AH) (eclosión asistida). Estudiamos retrospectivamente una amplia cohorte en un gran centro de infertilidad asociado a la universidad. Se revisó la información de 1126 ciclos de AH realizados entre 2007 y 2009. Los ciclos fueron divididos en: "tratamiento" (n=640) y "no tratamiento" (n=486), dependiendo si recibieron o no esteroides y antibióticos respectivamente. El resultado primario fue la tasa de nacidos vivos. Los resultados secundarios incluyeron: implantación, aborto espontáneo, embarazo bioquímico, clínico y ectópico. Para calcular el *odds ratio* (OR) y el

intervalo de confianza del 95% se utilizó regresión logística. El OR se ajustó (AOR) para edad, IMC, FSH basal, pico de estradiol, número de ciclo, número de ovocitos recolectados, número de embriones a los que se realizó AH, número de embriones con alto potencial de implantación, número de embriones transferidos y profesional a cargo. El AOR (IC de 95%) para nacidos vivos fue de 1,91 (1,08-2,83), y de embarazo bioquímico, 0,24 (0,07-0,85). Nuestro estudio sugiere que el tratamiento con antibióticos y esteroides en ciclos en los que se realiza AH aumenta significativamente las posibilidades de nacidos vivos.

Palabras clave: *assisted hatching*, reproducción asistida, resultados de FIV e ICSI, inmunología, infección (*assisted hatching, assisted reproduction, IVF and ICSI outcome, immunology, infection*).

La atorvastatina reduce la concentración de malondialdehído en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Atorvastatin reduces malondialdehyde concentrations in patients with polycystic ovary syndrome

Sathyapalan T, Shepherd J, Coady AM, Kilpatrick ES, and Atkin SL

Department of Academic Endocrinology, Diabetes and Metabolism (T.S., S.L.A.), Hull Medical School, Department of Obstetric Ultrasound (A.M.C), Hull and East Yorkshire Women's and Children's Hospital, Hull HU3 2JZ, United Kingdom

J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3951-3955.

Antecedentes: se ha demostrado un aumento del estrés oxidativo en el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Se considera que las estatinas poseen un efecto pleiotrópico y no solo la capacidad para reducir los niveles de los lípidos. Estos efectos parecen estar mediados en parte por la reducción del estrés oxidativo.

Métodos: este estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, se realizó para evaluar el efecto de la atorvastatina sobre las concentraciones séricas de malondialdehído (MDA) como marcador de estrés oxidativo en pacientes con SOP. Cuarenta pacientes con SOP fueron tratadas con atorvastatina 20 mg/día o placebo durante tres meses. Se realizó además un estudio de tres meses de duración en ambos grupos, en los que se administró metformina 1500 mg/día luego de completados los tres meses iniciales con atorvastatina o placebo.

Resultados: se observó una disminución significativa de la concentración de MDA en el grupo de atorvastatina ($0,29 \pm 0,04$ vs. $0,25 \pm 0,02$ $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$) comparado con el grupo placebo ($0,28 \pm 0,02$ vs. $0,29 \pm 0,12$ $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,52$). El tratamiento durante tres meses con metformina provocó una mayor reducción de los niveles

de MDA con atorvastatina, comparados con los niveles basales ($0,25 \pm 0,02$ basal vs. $0,23 \pm 0,03$ $\mu\text{l/l}$ atorvastatina; $p = 0,02$). Se observó además una significativa correlación entre la reducción de MDA y la reducción de la proteína C reactiva de alta sensibilidad ($r = 0,71$; $p < 0,01$), un incremento en los niveles de 25-dihidroxitamina D (25OHD; $-0,68$, $p = 0,02$) y una disminución de los niveles de testosterona ($r = 0,63$; $p = 0,01$). El análisis de regresión lineal múltiple reveló que las variaciones de 25OHD, de proteína C reactiva y de testosterona eran predictores independientes de los cambios de MDA después del tratamiento con atorvastatina. No se observó correlación entre la reducción de los niveles de MDA y los cambios en el perfil lipídico.

Conclusiones: doce semanas de tratamiento con atorvastatina conducen a una disminución significativa del estrés oxidativo, determinado por las concentraciones de MDA en pacientes con SOP, lo que fue predeterminado independientemente por los cambios en los niveles de testosterona, 25OHD y proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Calendario de Eventos

Eventos nacionales

Abril de 2013

- **IX Congreso Nacional: Avances y Controversias en Ginecología Oncológica**
26-27 de abril
Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina
Informes e inscripción: aaginonc@aaginonc.com.ar;
www.aaginonc.org.ar

Mayo de 2013

- **XXXI Congreso Internacional de Obstetricia y Ginecología – SOGIBA 2013**
30 de mayo al 1 de junio
Sheraton Hotel Buenos Aires & Convention Center, Buenos Aires, Argentina
Informes e inscripción: sogiba@sogiba.org.ar;
www.sogiba.org.ar

Octubre de 2013

- **XXVIII Congreso Argentino de Ginecología y Obstetricia - FASGO 2013**
30 de octubre al 1 de noviembre
Córdoba, Argentina
Informes e inscripción: fasgo@fasgo.org.ar;
www.fasgo.org.ar
- **XII Congreso Nacional Bioquímico- 70avo Congreso Argentino de Bioquímica.**
9 al 11 de Octubre
Salón Palais Rouge,
Buenos Aires, Argentina
Informes e inscripción: www.cubraxii-2013.com.ar

Eventos internacionales

Mayo de 2013

- ***The American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 61st Annual Clinical Meeting***
4-8 de mayo
New Orleans, Louisiana, Estados Unidos
Informes e inscripción: <http://acog.org>.
- ***VII Jornadas de la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica***
10-11 de mayo
Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica
Santiago de Chile, Chile
Informes e inscripción: <http://www.socheg.cl/>

- ***12th Meeting International Society for Immunology of Reproduction***
29 de mayo al 2 de junio
Boston, Massachusetts, Estados Unidos
Informes e inscripción: <http://www.isir.org.in/meetings.htm>

Junio de 2013

- ***Jornada Internacional de Obstetricia y Ginecología***
17-19 de junio
Arequipa, Perú
Informes e inscripción: <http://www.spog.org.pe/>

Septiembre de 2013

- ***I Encuentro Sudamericano del Virus Papiloma Humano***
4-6 de septiembre
Santiago de Chile, Chile
Informes e inscripción: <http://www.hpvchile2013.com/>

Octubre de 2013

- ***24th Annual Meeting of The North American Menopause Society (NAMS)***
9-12 de octubre
Dallas, Texas, Estados Unidos
Informes e inscripción: info@menopause.org;
www.menopause.org

Reglamento de Publicaciones

Generalidades

Los manuscritos deben tiparse a doble espacio en papel tamaño A4, en Word for Windows, fuente Times New Roman, tamaño 12, con márgenes de al menos 25 mm.

Los autores deberán enviar original y copia en papel, y una versión electrónica (e-mail, disquete o disco compacto).

Contenido de la Revista

La Revista consta de los siguientes espacios:

Informe de Secretaría; Actualización; Revisión; Trabajo original; Trabajos distinguidos; Monografía; Sesión científica; Simposio; Cursos; Análisis crítico; Novedades bibliográficas; Industria informa; Calendario de eventos; Reglamento de publicaciones; Reglamento interno SAEGRE; Casos clínicos; Correo de lectores.

Se podrán enviar artículos para publicar en las siguientes secciones: Actualización; Revisión; Trabajo original de investigación; Casos clínicos y Correo de lectores.

Todos los artículos enviados deberán incluir en la primera página:

Título completo del artículo en castellano y en inglés; nombre y apellido del/los autor/es; título profesional; institución/es afiliada/s; dirección postal y electrónica del autor principal. Se deberá incluir además un título breve, de menos de 50 caracteres.

Se debe utilizar el formato que se ejemplifica a continuación:

La endometriosis es un factor de riesgo de hemoperitoneo espontáneo durante el embarazo

Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy

Ivo A. Brosens, Luca Fesi, Jan J. Brosens

Leuven Institute for Fertility and Embryology, Leuven, Belgium

E-mail: info@lifeleuven.be

Los artículos de Actualización, Revisión y Trabajos originales de investigación deberán además incluir:

Un resumen de menos de 250 palabras en castellano y en inglés, y hasta 6 palabras clave.

Actualizaciones y Revisiones

Se realizarán por invitación del Comité Editorial. Los manuscritos deberán prepararse de acuerdo

con el reglamento de la Revista de SAEGRE. Se solicita prestar especial atención para incluir y utilizar el formato apropiado al citar las referencias bibliográficas.

Revisión y Trabajos originales de investigación

Se deberá configurar el manuscrito de la siguiente forma:

El resumen deberá incluir: objetivo, diseño, metodología, resultados y conclusiones. Extensión no superior a las 250 palabras.

Secciones: Introducción; Materiales y métodos; Resultados; Discusión; Agradecimientos; Referencias; Tablas; Figuras; Epígrafes.

Casos clínicos

Los casos clínicos deben ser concisos, informativos y con un límite de hasta 10 páginas a doble espacio, con hasta dos tablas/figuras.

Correo de lectores

Esta sección consiste en un espacio para comentarios de artículos publicados o comunicaciones de interés. Las cartas no deben exceder las 600 palabras, a doble espacio y con un límite de hasta 10 referencias. Incluir dirección completa, teléfono/fax y dirección de correo electrónico. No incluir resumen ni título en inglés.

El editor de la REVISTA SAEGRE se reserva el derecho de acortar las cartas que no se ajusten a las especificaciones mencionadas y realizar todo cambio que considere necesario con el objetivo de mantener el estilo de la Revista.

Referencias bibliográficas

Se debe utilizar el estilo Vancouver. El número de referencias máximo por artículo es 50. Numerar las referencias bibliográficas en forma consecutiva, en el orden en que fueron mencionadas por primera vez en el texto y entre paréntesis (Ejemplos: Texto (1), Texto (1-3), que identifica las citas 1 y 3, Texto (1,4), que identifica las citas 1 y 4, Texto (1, 5-7) que identifica las citas 1 y 5 a 7). En cada una de ellas deben figurar todos los autores si el trabajo tuviera hasta 6 autores, o 6 autores, seguido de "et al." si tuviera más de 6 autores. Las referencias bibliográficas que aparecen por primera vez en tablas y figuras deben ser numeradas en el orden que sigue el texto en donde se menciona el texto o la figura.

Las observaciones personales no publicadas o comunicaciones personales no podrán ser utilizadas como referencias. Pueden incluirse referencias a textos aceptados no publicados aún agregando la frase "en

prensa". La información de artículos en vías de aceptación puede ser incluida como "observaciones no publicadas".

Se debe utilizar el formato de referencias bibliográficas que se ejemplifica a continuación:

• **Artículos de Revistas**

1. Takihara H, Sakatoku J, Cockett ATK. The pathophysiology of varicocele in male infertility. *Fertil Steril* 1991; 55:861-8.

• **Libros**

2. Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment, 2nd ed rev. London: S. Paul; 1986:478.

3. Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. En: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*, Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-72.

• **Resúmenes publicados en actas de Congresos y Simposios**

4. O'Hanley P, Sukri N, Intan N. Morbidity and mortality trends of typhoid fever due to *Salmonella typhi* at the Infectious Disease Hospital (IDH) in North Jakarta from 1984 to 1991 [abstract no. 945]. En: Program and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1992:268.

• **Cartas**

6. Kremer J. Yardsticks for successful donor insemination [letter]. *Fertil Steril* 1991; 55:1023-4.

• **En Prensa**

7. Lillywhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. *Science* 2009 (En prensa).

• **Textos electrónicos, bases de datos y programas informáticos.**

8. Library of Congress. History and development of the Library of Congress machine-assisted realization of the virtual electronic library [en línea]. [Washington, DC: Library of Congress], 15 June 1993. <gopher://lcmavel.loc.gov:70/00/about/history> [Consulta: 5 mayo 1997].

Las características de las citas electrónicas son:

Responsable principal. Título [tipo de soporte]. Responsable(s) secundario(s)*. Edición. Lugar de publicación: editor, fecha de publicación, fecha de actualización/revisión. Descripción física*. (Colección)*. Notas*. Disponibilidad y acceso** [Fecha de consulta]**. Número normalizado*.

Los elementos en letra cursiva deben ir en cursiva o subrayados en la referencia; los elementos entre corchetes deben anotarse con esta puntuación; los elementos señalados con un asterisco () son opcionales; los elementos señalados con dos asteriscos (**) son obligatorios en el caso de los documentos en línea.*

Abreviaturas y símbolos

Utilizar sólo abreviaturas estándar; en caso contrario, definir las la primera vez que son utilizadas y procurar no incluirlas en exceso.

Tablas, ilustraciones, epígrafes y permisos

• **Tablas**

Deberán tipearse a doble espacio en páginas separadas y deberán ser numeradas en números arábigos en el orden que fueron citadas en el texto por primera vez. Los textos explicativos se incluirán en la forma de notas de pie de página, no en el encabezado. Para las notas de pie de página, utilizar letras minúsculas en forma secuencial (a, b, c, etc.) en superíndice. Las tablas se referirán en el texto entre paréntesis, en letra mayúscula, y en números arábigos consecutivos, ejemplo (TABLA 1).

• **Ilustraciones y epígrafes**

No se aceptarán gráficos ni fotos en color. Las fotografías se enviarán en blanco y negro, en formato digital y con la mayor resolución posible (mayor de 200 ppp o, de ser posible, mayor de 280 ppp). Las ilustraciones se referirán en el texto entre paréntesis, en letra mayúscula y en números arábigos consecutivos, ejemplo (FIGURA 1). Los epígrafes (aclaraciones de las figuras) deberán tipearse a doble espacio al pie de la figura correspondiente.

• **Permisos**

Todo material tomado de otras fuentes deberá estar acompañado de un consentimiento por escrito que otorgue el permiso a la REVISTA DE SAE GRE para su reproducción.