

# 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 3 - NOVIEMBRE DE 2013 - www.saegre.org.ar - saegre@saegre.org.ar



SAEGRE

## COMISIÓN DIRECTIVA 2012-2013

Presidenta

Dra. Nora Moses

Vicepresidente

Dr. Damián Branca

Secretario

Dr. Gabriel Fiszbajn

Prosecretaria

Dra. Doris Rodríguez Vidal

Tesorera

Dra. Laura Mittelberg

Protesorera

Dra. Cecilia Fenili

Vocales Titulares

Dra. Sandra Demayo

Dra. Adriana Monastero

Dra. Roxana Reynoso

Dra. Viviana Mesch

Vocales Suplentes

Dra. Alejandra Calamari

Dra. Florencia Salort

Dra. Martina Carro

Dra. Liliana Galluzzo

## COMITÉ CIENTÍFICO

Presidenta

Dra. Susana Kopelman

Secretaria

Dra. Sandra Demayo

Integrantes

Dr. Sebastián Gogorza

Dra. Inés de la Parra

Dra. Marta Cortelezzi

Dr. Héctor Miechi

Dr. Carlos Nagle

Dr. Manuel Nölting

Dr. Claudio Chillik

Dra. Susana Pilnik

Dra. Cecilia Fenili

Dra. Claudia Peyrallo

Dra. Teresa Nofal

## COMITÉ EDITORIAL

Directora de Publicaciones

Dra. Alicia Jawerbaum

Subdirectora

Dra. Claudia Peyrallo

Colaboradores

Dra. Rosa Inés Barañao

Dra. Laura Boero

Dra. Martina Carro

Dr. Gabriel Faraj

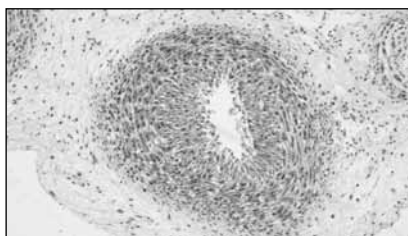
Dra. Adriana Monastero

Dra. Jimena Soutelo

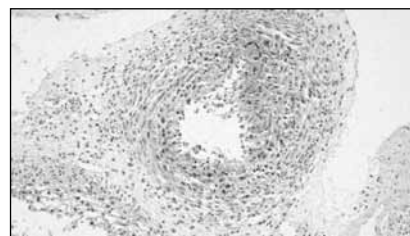
Dra. Roxana Reynoso

Dr. Germán Van Thillo

## Tapa



A)



B)

**Programación fetal intrauterina del daño cardiovascular:** marcación con anticuerpo anti-factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF) en *ductus* arteriosos de corazones de neonatos provenientes de ratas: A) sanas; y B) diabéticas. Autor: Dra. Romina Higa.

## 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. Sandra Demayo  
Colaboradoras  
Dra. Laura Mitelberg  
Dra. Viviana Mesch  
Dra. Susana Pilnik  
Dra. Claudia Peyrallo  
Dra. Florencia Salort  
Dra. Valeria Servetti  
Dra. Marina Gelin

### 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 Fisz bajn  
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. Damián Branca

#### 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

- Agonistas dopaminérgicos y su impacto en la secreción de IL-6 e IL-8 en queratinocitos 5  
*Dras. Andrea Cecilia Parrado, Andrea Canellada, Teresa Gentile y Estela B. Rey Roldán*

## Actualización

- Hormona antimülleriana (AMH) como herramienta diagnóstica en la mujer 12  
*Dres. Rodolfo Rey, Patricia Bedecarrás, Santiago Brugo Olmedo, Sabrina De Vincentiis, Patricio Calamera, Ana María Blanco, Romina Grinspon, Analía Freire y Mariano G. Buffone*
- Manejo de los nódulos y cáncer de tiroides en el embarazo 25  
*Dras. María Kenny y Elisa Sánchez*

## Revisión

- El estrés prenatal como probable factor predisponente de enfermedades en el adulto 36  
*Dra. Claudia Vélez*
- Sexualidad en la posmenopausia: aspectos anatomofuncionales y psicosexológicos 41  
*Dr. Uriel M. Pragier*

## Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

- Asociación entre la edad de la menarca y la menopausia con la enfermedad cardiovascular, la diabetes y la osteoporosis en las mujeres chinas 47  
*J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:1612-21.*  
**Comentarios:** *Dras. Susana Pilnik y Marina Gelin, y Dra. Rosana Molina*
- Factores de riesgo clínicos y genéticos de diabetes tipo 2 en el posparto temprano o tardío de pacientes con diabetes mellitus gestacional 49  
*J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:E744-752.*  
**Comentario:** *Dr. Gustavo Frechtel*

## Novedades bibliográficas

- Consenso sobre el manejo actual de la endometriosis 51  
*Hum Reprod. 2013;28:1552-68.*
- La transferencia de metformina a través de la placenta está mediada por el transportador de cationes orgánicos 3 (OCT3/SLC22A3) y la proteína de extrusión de toxinas y múltiples drogas 1 (MATE1/SLC47A1) 52  
*Reprod Toxicol. 2013;39:17-22.*

- Calendario de eventos** 54
- Reglamento de publicaciones** 55

## Index

---

### Original article

- Impact of dopamine agonists on the secretion of IL-6 and IL-8 in keratinocytes* 5  
Drs. Andrea Cecilia Parrado, Andrea Canellada, Teresa Gentile and Estela B. Rey Roldán

### Updates

- Antimüllerian hormone (AMH) as a diagnostic tool in the woman* 12  
Drs. Rodolfo Rey, Patricia Bedecarrás, Santiago Brugo Olmedo, Sabrina De Vincentiis, Patricio Calamera, Ana María Blanco, Romina Grinspon, Analía Freire and Mariano G. Buffone
- Management of nodules and thyroid cancer in pregnancy* 25  
Drs. María Kenny and Elisa Sánchez

### Review

- Prenatal stress as adult diseases predisposing factor* 36  
Dr. Claudia Vélez
- Sexuality in posmenopause: anatomic-functional and psycho-sexological aspects* 41  
Dr. Uriel M. Pragier

### Critical analysis of selected articles: experts' opinions

- Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women* 47  
*J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1612-21.  
**Comments:** Drs. Susana Pilnik and Marina Gelin, and Dr. Rosana Molina
- Clinical and genetic risk factors for type 2 diabetes at early or late post partum after gestational diabetes mellitus* 49  
*J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E744-752.  
**Comments:** Dr. Gustavo Frechtel

### Novel articles

- Consensus on current management of endometriosis* 51  
*Hum Reprod.* 2013;28(6):1552-68.
- Transfer of metformin across the rat placenta is mediated by organic cation transporter 3 (OCT3/SLC22A3) and multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1/SLC47A1) protein* 52  
*Reprod Toxicol.* 2013;39:17-22.

- Upcoming events** 54  
**Instructions for authors** 55

## Trabajo Original

### Agonistas dopaminérgicos y su impacto en la secreción de IL-6 e IL-8 en queratinocitos

*Impact of dopamine agonists on the secretion of IL-6 and IL-8 in keratinocytes*

Lic. Andrea Cecilia Parrado; Dra. Andrea Canellada; Dra. Teresa Gentile y Dra. Estela B. Rey Roldán

*Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral Prof. Dr. R.A. Margni (CONICET-UBA)*

*Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires, Argentina*

*Junín 956, 4° piso, Capital Federal - E-mail: estelar@ffyb.uba.ar*

#### Resumen

La dopamina, neurotransmisor catecolaminérgico, regula diversas funciones en los sistemas nervioso, neuroendocrino e inmune. A nivel de la piel modularía la actividad de los queratinocitos, células que participan activamente en las defensas del sistema inmune cutáneo, induciendo la secreción de citoquinas/quimioquinas. El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto de los agonistas dopaminérgicos sobre la producción de las citoquinas IL-6 (proinflamatorias) e IL-8 (quimiotácticas) en una línea celular no tumoral de queratinocitos humanos, HaCaT.

Las células fueron estimuladas con dopamina y cabergolina, agonistas de los receptores dopaminérgicos de tipo D2. Se cuantificaron IL-6 e IL-8 en los sobrenadantes de cultivo (ELISA) y se evaluó la proliferación celular. El estudio se realizó en presencia o ausencia de antagonistas de los receptores dopaminérgicos (sulpirida) y  $\beta$ -adrenérgicos (propranolol) y del antioxidante ácido ascórbico (0,1 mM).

Demostramos que la dopamina estimuló significativamente la liberación de IL-6 e IL-8 en forma dependiente de la dosis. El efecto observado sobre la IL-6 fue de mayor magnitud que el inducido sobre la IL-8, y el ácido ascórbico lo redujo. La acción estimuladora de la dopamina sobre la producción de IL-6 fue parcialmente reducida por la sulpirida y bloqueada por el propranolol. Este último también bloqueó el efecto de la dopamina sobre la secreción de IL-8. La cabergolina incrementó la producción de IL-6, efecto que fue reducido por la sulpirida. La viabilidad celular no fue alterada por los tratamientos.

Nuestros resultados demuestran que los agonistas dopaminérgicos pueden estimular en los queratinocitos la producción de IL-6 e IL-8, citoquinas relacionadas con procesos inflamatorios cutáneos. Los efectos estarían mediados por receptores dopaminérgicos y  $\beta$ -adrenérgicos que involucran también procesos oxidativos independientes de receptores.

**Palabras clave:** agonistas dopaminérgicos, citoquinas, IL-6, IL-8, queratinocitos

**Abstract**

*The catecholaminergic neurotransmitter dopamine regulates functions of the nervous, neuroendocrine and immune systems. Dopamine may modulate the activity of keratinocytes, cells that are actively involved in cutaneous immune system defenses, inducing the secretion of cytokines/chemokines. The aim of this study was to evaluate the effect of dopaminergic agonists on the production of IL-6 (proinflammatory) and IL-8 (chemokine) by a non-tumoral human keratinocyte cell line (HaCaT).*

*Cells were stimulated with dopamine and cabergoline, D2 dopamine receptor agonist. Levels of IL-6 and IL-8 in culture supernatants were then determined. Cell proliferation was measured also assessed. Assays were carried out in the presence or absence of the dopaminergic and  $\beta$ -adrenergic receptors antagonists sulpiride and propranolol, respectively, and the antioxidant ascorbic acid (0.1M).*

*We demonstrate that dopamine significantly stimulated the production of IL-6 and IL-8 in a concentration-dependent manner. The effects observed on the secretion of IL-6 were more potent than those corresponding to IL-8 and were reduced by ascorbic acid. The dopamine-induced IL-6 secretion was partially reduced by sulpiride and abrogated by propranolol. The latter drug was able to block the effect of dopamine on the secretion of IL-8. The cabergoline-induced IL-6 release was reduced by sulpiride. Cell viability was not affected by any of the drugs.*

*Our findings show that dopaminergic agonists can stimulate keratinocytes to produce IL-6 and IL-8 which are related to inflammatory cutaneous processes. These effects would be mediated by dopaminergic and  $\beta$ -adrenergic receptors and by receptor-independent oxidative mechanisms.*

**Key words:** dopamine agonists, cytokines, IL-6, IL-8, keratinocytes.

#### Introducción

La dopamina es un neurotransmisor catecolaminérgico que regula múltiples funciones del sistema

nervioso central (actividad locomotora, conducta, etc.) y ejerce un rol fundamental en el sistema neuroendocrino, controlando la secreción hormonal adenohipofisaria. A nivel periférico, la dopamina se ha identificado como un regulador crítico de diferentes funciones fisiológicas, entre ellas cardiovasculares, renales, gastrointestinales. De particular interés es su rol inmunorregulatorio, dado que la interacción entre los sistemas nervioso e inmune puede modular el tipo de respuesta inmunológica que se desarrollará frente a una infección (1-3). Por ejemplo, en individuos esquizofrénicos o con enfermedad de Parkinson, cuya actividad dopaminérgica central se encuentra alterada, se han descrito cambios en la funcionalidad de la población linfocitaria T (4).

Numerosas células del sistema inmune expresan receptores para neurotransmisores (5). Entre ellos, la dopamina puede modular la proliferación, diferenciación, apoptosis o producción de citoquinas en células inmunes a través de su interacción con receptores catecolaminérgicos (dopaminérgicos D1 a D5,  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos) expresados en la superficie de células inmunes y también mediante mecanismos oxidativos intracelulares (6). En general, se observa que los agonistas dopaminérgicos tienen la capacidad de inducir o suprimir la producción de citoquinas de acuerdo con el tipo celular involucrado y su estado fisiopatológico. Se sugiere que las concentraciones bajas de dopamina ejercen su efecto en receptores dopaminérgicos, mientras que las concentraciones elevadas lo hacen a través de receptores adrenérgicos (7,8).

Las citoquinas juegan un rol fundamental en la regulación del sistema inmune y en la comunicación entre células. Algunas, como IL-6 e IL-8, citoquinas proinflamatoria y quimiotáctica respectivamente, son producidas por varios tipos celulares, ya sean inmunes o no inmunes, tales como queratinocitos, células endoteliales, fibroblastos, etc. Las alteraciones en la regulación de IL-6 se han relacionado con procesos proliferativos anormales tanto malignos (9,10), como en la patogénesis de algunas enfermedades inflamatorias (11-12), en la cicatrización de heridas y en la formación de queloides (13). Con respecto a la IL-8, su principal función es la atracción de neutrófilos hacia los focos inflamatorios, no obstante, está involucrada también en procesos angiogénicos fisiológicos y patológicos (14-15). Recientemente se ha demostrado que los queratinocitos de pacientes psoriásicos producen altos niveles de IL-8 (16) y se ha prestado atención a la neovascularización de la piel en estadios tempranos del desarrollo de esta enfermedad como potencial blanco terapéutico (17).

Dentro del sistema inmune cutáneo, los queratinocitos se interrelacionan con células inmunes residentes en el tejido, como linfocitos, células de Langerhans y macrófagos, lo que contribuye especialmente a la inmunidad

innata e inflamación. La exposición de los queratinocitos a agentes inflamatorios y agresiones del medioambiente induce la secreción de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas (p. ej., IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18) que actúan en forma autocrina y paracrina (18,19). Los queratinocitos poseen la capacidad de sintetizar y degradar catecolaminas y expresar receptores dopaminérgicos y adrenérgicos (20,21). Recientemente se ha involucrado a los receptores adrenérgicos y las catecolaminas endógenas en la etiopatogenia de enfermedades inflamatorias de la piel como vitíligo, psoriasis y dermatitis atópica (20,22,23), así como también en la regulación de la cicatrización de las heridas (24,26). Sin embargo, no se ha estudiado en profundidad la participación de las vías dopaminérgicas en la fisiopatología del sistema inmune cutáneo.

Hemos mencionado que las catecolaminas pueden regular la función inmune a través de procesos oxidativos, además de su acción mediada por la interacción con receptores catecolaminérgicos. Los queratinocitos poseen numerosos sistemas antioxidantes (enzimas y moléculas como el tocoferol, glutatión y ácido ascórbico) que los protegen de los daños oxidativos generados por factores ambientales (27). Por ejemplo, se ha demostrado en queratinocitos humanos de la línea celular HaCaT la presencia de sistemas eficaces de acumulación intracelular de ácido ascórbico (28). Estas células no tumorigénicas constituyen un excelente modelo para estudios fisiológicos, presentan características fenotípicas similares a las de los queratinocitos normales (29,30).

## Objetivo

En este trabajo nos propusimos evaluar la acción de la dopamina y del agonista dopaminérgico cabergolina en la regulación de la producción de IL-6 e IL-8 en queratinocitos humanos. Estudiamos además si el efecto estaba mediado por receptores dopaminérgicos/ $\beta$ -adrenérgicos o mecanismos oxidativos, empleando antagonistas de los receptores catecolaminérgicos y ácido ascórbico como antioxidante. La elección de la cabergolina obedece a su capacidad de unión específica a receptores dopaminérgicos de tipo D2, mínima afinidad por receptores adrenérgicos y de amplio uso clínico.

## Materiales y métodos

### *Cultivo celular y tratamiento*

Se utilizaron queratinocitos HaCaT, línea celular epitelial humana no tumorigénica, gentilmente cedidos por el Profesor N. E. Fusening, del *German Cancer Research Center* (Heidelberg, Germany). Las células se cultivaron en medio RPMI 1640 (Gibco) suplementado con 10% de suero fetal bovino, 100 UI/ml penicilina, 100 ug/ml estreptomina, 2 mM piruvato y 2 mM glutamina en estufa humidificada a 37 °C con 5% de CO<sub>2</sub> hasta llegar a subconfluencia.

Los queratinocitos ( $1 \cdot 10^4$  células/pocillo en placas de 96 fosas) fueron estimulados con distintas concentraciones de agonistas dopaminérgicos: dopamina (Sigma, Mo, USA),  $10^{-4}$  a  $10^{-7}$ M, o cabergolina (donada por Laboratorios Beta, Argentina),  $10^{-4}$  y  $10^{-5}$ M. Las incubaciones se realizaron en presencia o ausencia de ácido ascórbico 0,1 mM y en presencia o no de antagonistas de receptores dopaminérgicos: haloperidol (Sigma,  $10^{-4}$ M), sulpirida (Vipral, Laboratorio IVAX Argentina,  $10^{-4}$ M) y antagonistas de receptores  $\beta$ -adrenérgicos (propranolol, Imperial Chemical England,  $10^{-5}$ M) e incubados durante 24 h. Los antagonistas fueron agregados 1 hora antes de la estimulación con dopamina o cabergolina. Al finalizar la incubación se tomó el sobrenadante y se congeló a  $-80^\circ\text{C}$  para la posterior determinación de citoquinas. Los experimentos se repitieron 4-5 veces.

### Proliferación celular y viabilidad

Para evaluar la proliferación celular, luego de 24 h de incubación se agregó al cultivo una sal de tretrazolium (WST-1, Roche) y se lo incubó en atmósfera humidificada a  $37^\circ\text{C}$  y 5%  $\text{pCO}_2$  durante 1 hora. Se cuantificó la producción de formazán, obtenido por clivaje mitocondrial de la sal, midiendo la densidad óptica a 450 nm en un lector de ELISA (Meterterch  $\Sigma 960$ ).

### Cuantificación de citoquinas

La concentración de citoquinas en los sobrenadantes de cultivo fue determinada utilizando equipos comerciales de ELISA de captura, específicos para IL-6 humana (R&D Systems) e IL-8 humana (BD OptEIA, Biosciences) acorde con las instrucciones del fabricante. Las lecturas se efectuaron a 450-600 nm usando un lector de ELISA (Meterterch  $\Sigma 960$ ). La concentración de la proteína en la muestra fue determinada por interpolación en la curva estándar. El límite de detección fue de 2,3 y 4,0 pg/ml respectivamente.

### Análisis estadístico

El efecto de los agonistas dopaminérgicos sobre la producción de citoquinas se analizó utilizando análisis de la varianza de dos vías (ANOVA) seguido del test a posteriori de Bonferroni. Para analizar el efecto de los antagonistas sobre la producción de citoquinas inducida por agonistas dopaminérgicos, se empleó ANOVA de una vía seguido del test a posteriori de Student-Neuman-Keuls. Se consideró significativo un  $p < 0,05$ .

### Resultados

#### 1. Efecto de agonistas dopaminérgicos sobre la producción de IL-6 en células HaCaT

Para estudiar el efecto basal de dopamina y de cabergolina, agonista dopaminérgico de alta afinidad por receptores dopaminérgicos de tipo D2, sobre

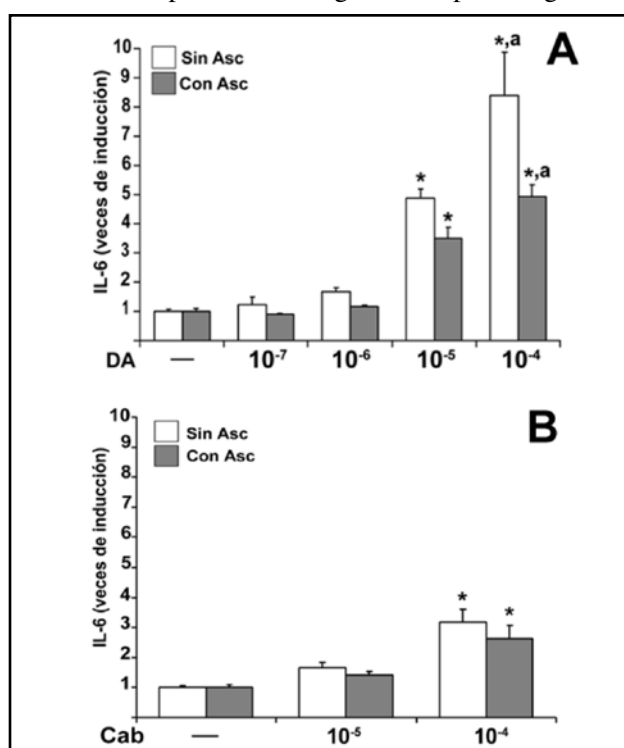
la producción de IL-6, los queratinocitos se estimularon con diferentes concentraciones de dopamina ( $10^{-7}$  a  $10^{-4}$  M) y de cabergolina ( $10^{-5}$  a  $10^{-4}$  M) durante 24 h.

Como puede observarse en la Figura 1A, la secreción de IL-6 se incrementó gradualmente en el sobrenadante de cultivo a medida que aumentó la dosis de dopamina y alcanzó niveles significativos con concentraciones de  $10^{-5}$ M y  $10^{-4}$ M. Este efecto disminuyó en presencia del antioxidante ácido ascórbico 0,1 mM. No se observaron diferencias significativas en la producción basal de IL-6 en presencia o no del antioxidante ( $23,83 \pm 1,49$  pg/ml y  $34,07 \pm 3,69$  pg/ml, respectivamente).

El agonista dopaminérgico cabergolina también incrementó significativamente la producción de IL-6. A diferencia de la dopamina, se logró a una mayor concentración ( $10^{-4}$ M), el efecto máximo fue de menor magnitud, y no se observaron diferencias en la producción de citoquinas cuando las células fueron tratadas con cabergolina en presencia de ácido ascórbico 0,1 mM (FIGURA 1B).

Ninguno de los tratamientos alteró la viabilidad celular medida con el reactivo colorimétrico WST-1 (datos no mostrados).

Para evaluar el tipo de receptor catecolaminérgico que está mediando el aumento en la producción de citoquinas inducido por los agonistas dopaminérgicos, utilizamos sulpirida, un antagonista dopaminérgico D2



**FIGURA 1.** Efecto de los agonistas dopaminérgicos dopamina (DA) y cabergolina (cab) sobre la producción de IL-6 en cultivos de células HaCaT, luego de 24 h de cultivo, en ausencia (Sin Asc) y presencia de ácido ascórbico 0,1 mM (Con Asc). Los valores de citoquinas se expresan como veces de inducción con respecto al control (al que se le asigna el valor de 1)  $\pm$  error estándar. \*  $p < 0,05$  vs. control, a:  $p < 0,05$  vs. dopamina sin Asc.

que no presentó efectos tóxicos sobre las células HaCaT, a diferencia del haloperidol, que en concentración  $10^{-4}$  M disminuye la viabilidad celular (datos no mostrados). La sulpirida ( $10^{-4}$ M) disminuyó parcial pero significativamente la producción de IL-6 cuando los queratinocitos fueron tratados con dopamina  $10^{-5}$ M en ausencia de ácido ascórbico, condición en la que se alcanza el máximo incremento (FIGURA 2A). La sulpirida  $10^{-4}$ M también disminuyó significativamente la secreción de IL-6 inducida por la cabergolina  $10^{-4}$ M (FIGURA 2B).

Con el objeto de determinar si el efecto de los agonistas dopaminérgicos sobre la producción de citoquinas también estaba mediado por receptores  $\beta$ -adrenérgicos, como se ha descrito en células del sistema inmune (31), los queratinocitos fueron tratados con el bloqueante selectivo de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, propranolol. Se observó que el antagonista ( $10^{-5}$  M) disminuyó significativamente el efecto estimulador de la dopamina sobre la liberación de IL-6 (FIGURA 2C). Como era de esperar, la adición de propranolol ( $10^{-4}$  M) no modificó el efecto estimulador de la cabergolina  $10^{-4}$  M (de mínima afinidad por receptores  $\beta$ -adrenérgicos) sobre la producción de IL-6 (FIGURA 2D). En las concentraciones empleadas, el propranolol no modificó los niveles de citoquina liberados al medio de cultivo en ausencia de los agonistas dopaminérgicos.

2. Efecto de los agonistas dopaminérgicos sobre la producción de IL-8 en células HaCaT

Los niveles de IL-8 aumentaron significativamente en respuesta a la dopamina  $10^{-5}$  y  $10^{-4}$ M, sin

embargo, el incremento logrado fue menor que en el caso de IL-6 y no fue reducido por el ácido ascórbico (FIGURA 3A). Por otro lado, la cabergolina no modificó la producción de IL-8 (FIGURA 3B). Nuevamente, la producción basal de IL-8 en presencia o ausencia de ácido ascórbico fue similar ( $69,02 \pm 4,36$  pg/ml y  $78,28 \pm 3,66$  pg/ml respectivamente).

La producción de IL-8 inducida por dopamina no se modificó cuando se bloquearon los receptores dopaminérgicos con sulpirida (FIGURA 4A). Sin embargo, el agonista  $\beta$ -adrenérgico propranolol disminuyó significativamente los niveles de la citoquina en el sobrenadante de cultivo (FIGURA 4B).

Discusión

En este trabajo hemos demostrado que los agonistas dopaminérgicos pueden estimular la producción de IL-6 e IL-8 en queratinocitos. El efecto estaría mediado por receptores  $\beta$ -adrenérgicos y dopaminérgicos, y también intervenirían mecanismos oxidativos independientes de receptores.

Es conocido el efecto modulador de las catecolaminas sobre la funcionalidad de diversas células del

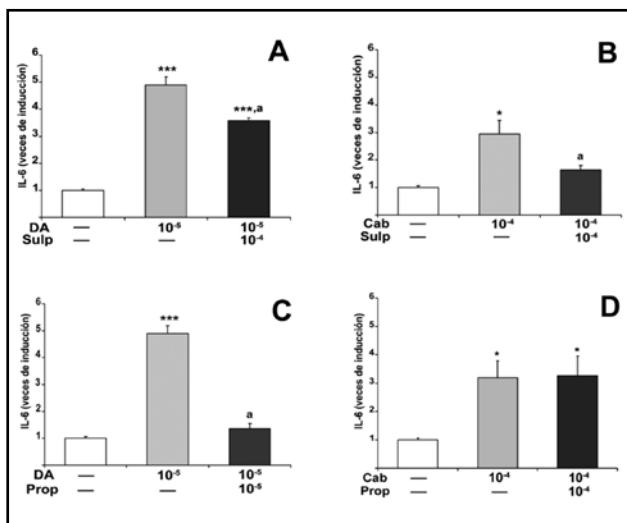


FIGURA 2. Efecto de los antagonistas sulpirida (Sulp, dopaminérgico) y propranolol (Prop,  $\beta$ -adrenérgico) sobre la liberación de IL-6 luego del tratamiento con dopamina (DA, paneles A y C) y cabergolina (cab, paneles B y D). Los valores de citoquinas se expresan como veces de inducción con respecto al control (al que se le asigna el valor de 1)  $\pm$  error estándar. \*  $p < 0,05$  vs. control; \*\*\*:  $p < 0,001$  vs. control; \*  $p < 0,05$  vs. control; a:  $p < 0,05$  vs. dopamina (A) o cabergolina (C).

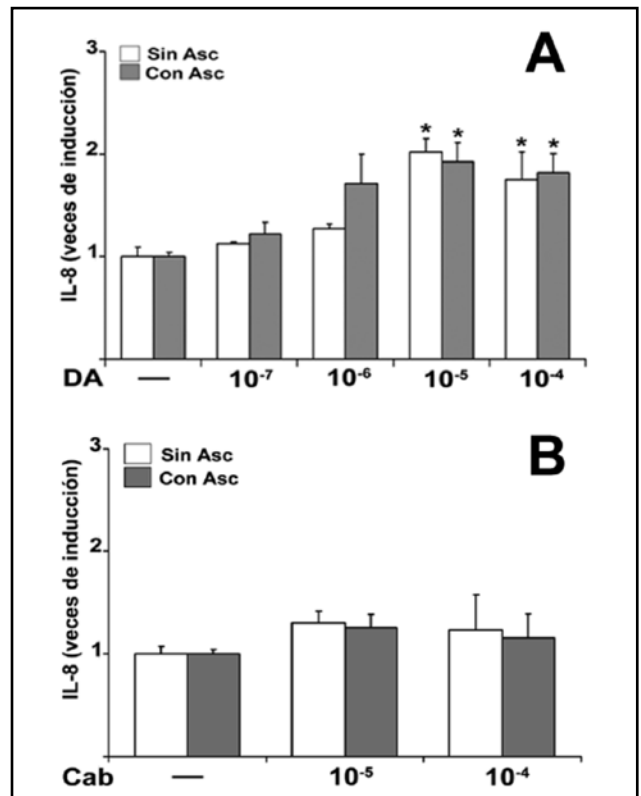


FIGURA 3. Efecto de los agonistas dopaminérgicos dopamina (DA) y cabergolina (cab) sobre la producción de IL-8 en cultivos de células HaCaT, luego de 24 h de cultivo, en ausencia (Sin Asc) y presencia de ácido ascórbico, 0,1 mM (Con Asc). Los valores de citoquinas se expresan como veces de inducción con respecto al control (al que se le asigna el valor de 1)  $\pm$  error estándar. \*  $p < 0,05$  vs control.



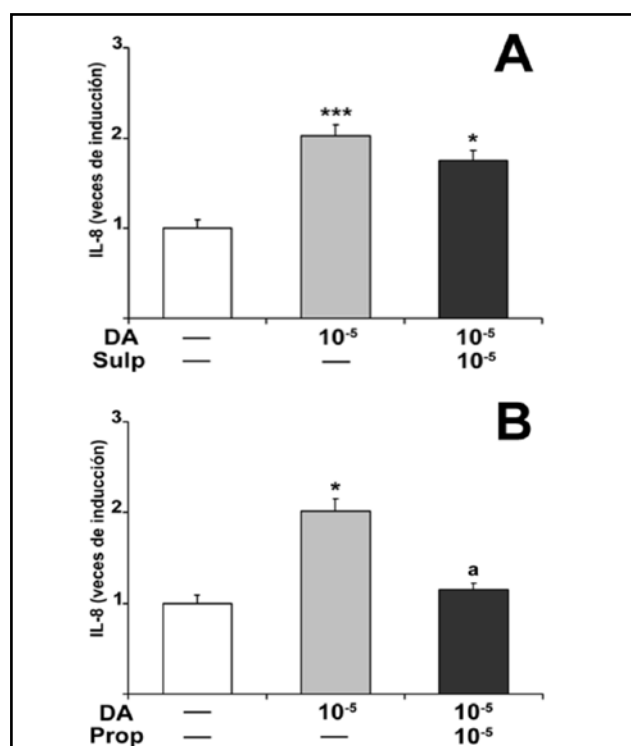
sistema inmune (5, 6, 32). Por ejemplo, recientemente se ha demostrado que la epinefrina y la norepinefrina estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) en macrófagos, células clave en el inicio de la respuesta inmune adaptativa, resultando potentes activadores de estos (33). A nivel de la piel, otros autores han demostrado en células de melanoma que norepinefrina induce la producción de IL-6, IL-8 y VEGF, asociándose con la progresión de cáncer (10). Nuestros resultados demuestran que la dopamina estimula la producción de IL-6 e IL-8 en queratinocitos HaCaT y es interesante notar que el efecto sobre la IL-6 es de mayor magnitud que sobre la IL-8 (4-8 veces vs. el doble del basal, respectivamente). En concordancia con nuestros resultados, se ha descrito un efecto estimulador de la dopamina sobre la IL-6 en células adrenales (34) y sobre IL-8 en células endoteliales de pulmón (35).

Por otro lado, es de destacar que el efecto estimulador de la dopamina sobre la producción de IL-6 en los queratinocitos disminuyó notoriamente en presencia del antioxidante ácido ascórbico, acción que no se observó para la IL-8. Es sabido que en estas células, la vitamina C contribuye a contrarrestar el estrés oxidativo (27) disminuyendo, por ejemplo, la producción de IL-6

exacerbada por el estímulo inflamatorio de luz UV (36); si bien altas concentraciones de ácido ascórbico (2,5 M) también redujeron los niveles de IL-8, concentraciones menores similares a la empleada por nosotros tampoco alteraron la producción de la quimioquina inducida por luz UV (37). Este efecto inmunomodulatorio diferencial del ácido ascórbico sobre la producción de citoquinas se evidencia también en otros tipos de células (35, 38, 39).

Considerando los resultados obtenidos, sugerimos que el efecto de DA sobre la producción de IL-6 estaría mediado en parte por mecanismos oxidativos propios de la amina, a diferencia del efecto sobre la expresión de IL-8, en el cual intervendrían preferentemente vías menos sensibles a mecanismos redox. En concordancia con nuestros resultados se ha demostrado en macrófagos que la dopamina es capaz de regular la producción de citoquinas (IL-12p40 e IL-10) mediante mecanismos dependientes e independientes de receptores, estos últimos relacionados con la autooxidación (31). En cuanto a las vías dependientes de receptores, se ha descrito que la dopamina puede modificar la funcionalidad de las células inmunes interactuando con receptores dopaminérgicos y también adrenérgicos (5). Como hemos mencionado al principio, la dopamina puede estimular o inhibir la producción de numerosas citoquinas y, por ende, colaborar o dificultar la respuesta inmune, de acuerdo con el estado de activación de la célula y de los subtipos de receptores con los cuales interactúe; este tema aún es controvertido (5, 40).

Mediante el empleo de antagonistas de los receptores dopaminérgicos de tipo D2 (sulpirida) y de los  $\beta$ -adrenérgicos (propranolol) demostramos que el efecto estimulador de la dopamina sobre la producción de IL-6 e IL-8 involucraría a estos receptores. La sulpirida, antagonista de los receptores D2, disminuyó parcialmente la producción de IL-6 inducida por la dopamina. Este efecto no se debió a una acción tóxica de la droga a alta concentración ya que la viabilidad celular no fue alterada. En concordancia con nuestros resultados, se ha demostrado en células de la glomerulosa adrenal que la dopamina incrementa la liberación de IL-6 a través de receptores dopaminérgicos de tipo D2, además de suprimir la producción de TNF- $\alpha$  (34). Por su parte, Hasko y cols. (31), trabajando en macrófagos, observaron que la dopamina suprime la producción de IL-12 por unión a receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Estos autores sugieren un importante rol modulador de la dopamina en la inflamación y en los procesos inmunes. Nosotros demostramos en queratinocitos que el propranolol, antagonista  $\beta$ -adrenérgico, bloqueó el efecto estimulador de la dopamina sobre la producción de IL-6 e IL-8. Estos hallazgos indican que los receptores  $\beta$ -adrenérgicos también estarían implicados en el efecto de la dopamina sobre los queratinocitos.



**FIGURA 4.** Efecto de los antagonistas sulpirida (Sulp, dopaminérgico) y propranolol (Prop,  $\beta$ -adrenérgico) sobre la liberación de IL-8 luego del tratamiento con dopamina (DA, panel A y B respectivamente). Los valores de citoquinas se expresan como veces de inducción con respecto al control (al que se le asigna el valor de 1)  $\pm$  error estándar. \*  $p < 0,05$  vs. control; \*\*\*:  $p < 0,001$  vs. control; \*  $p < 0,05$  vs. control; a:  $p < 0,05$  vs. dopamina.

Para confirmar estos resultados, empleamos la cabergolina, potente agonista dopaminérgico de tipo D2, utilizado en el tratamiento de la hiperprolactinemia, tumores hipofisarios y en menor proporción en la enfermedad de Parkinson. Este derivado del ergot, de gran afinidad por los receptores dopaminérgicos de tipo D2, incrementó la producción de IL-6 en queratinocitos, efecto que fue revertido por el antagonista sulpirida, lo que indica la participación de los receptores dopaminérgicos. Como era previsible para un compuesto de mínima afinidad por los receptores adrenérgicos, el propranolol no modificó la producción de IL-6 inducida por la cabergolina, lo que señala que estos receptores no estarían implicados en el efecto sobre la citoquina. Hasta el momento, un solo estudio realizado en individuos hiperprolactinérmicos evaluó el efecto de la cabergolina sobre la producción de citoquinas proinflamatorias y no observó cambios en los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  a nivel sistémico ni en la producción de estas citoquinas en macrófagos aislados de sangre periférica (41). Algunos trabajos sugieren que la cabergolina posee propiedades antioxidantes en el sistema nervioso central, incluso podría actuar sinérgicamente con antioxidantes endógenos como la vitamina E y el ácido ascórbico (42-44). En los queratinocitos la presencia de ácido ascórbico no modificó el efecto de la cabergolina sobre la IL-6. Esta discrepancia podría deberse a la baja concentración de antioxidante utilizado (0,1 mM) y al modelo sobre el cual se estudia el efecto del agonista dopaminérgico. Con relación a la IL-8, la cabergolina no alteró la producción de esta citoquina en los queratinocitos. Este es el primer reporte del efecto de la cabergolina sobre la producción de citoquinas a nivel cutáneo. Si bien nuestros hallazgos fueron realizados en un modelo *in vitro* (las células HaCaT poseen muchas propiedades "fisiológicas"), nos inducen a pensar que otros agonistas dopaminérgicos, que comenzaron a utilizarse como antiparkinsonianos por vía transdérmica, podrían generar irritación de la piel a través de la inducción de citoquinas proinflamatorias (45).

Se ha demostrado que IL-6 e IL-8 estimulan la proliferación de queratinocitos humanos y su sobreexpresión está relacionada con desórdenes inflamatorios e hiperproliferativos de la piel (16,46,47). Además, tanto los receptores dopaminérgicos como los adrenérgicos están involucrados en procesos de cicatrización de la piel (24-48). *In vivo* se ha demostrado que la IL-6 facilita la cicatrización de heridas del epitelio corneano (49). Nuestros resultados nos permiten inferir que la dopamina podría estar implicada en la cicatrización de las heridas modulando la producción de IL-6 e IL-8. No obstante, son necesarios estudios *in vivo* para validar esta hipótesis.

En conjunto, nuestros resultados evidencian un rol modulador de los agonistas dopaminérgicos en la funcionalidad de los queratinocitos, lo que afecta la pro-

ducción de citoquinas proinflamatorias o quimioquinas. La afinidad de los diferentes agonistas por los distintos receptores catecolaminérgicos determinaría en qué medida podrían afectar la síntesis de cada una de las citoquinas. Sería de interés tenerlo presente al momento de seleccionar el agente dopaminérgico para el tratamiento de desórdenes neurológicos y neuroendocrinos.

#### Agradecimientos

Este trabajo fue realizado con el aporte de subsidios de la Universidad de Buenos Aires y del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas).

#### Referencias

1. Pacheco R, Prado CE, Barrientos MJ, Bernales S. Role of dopamine in the physiology of T-cells and dendritic cells. *J Neuroimmunol.* 2009;216(1-2):8-19.
2. Besedovsky HO, Rey AD. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view. *Brain Behav Immun.* 2007;21(1):34-44.
3. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two super-systems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000;52(4):595-638.
4. Sarkar C, Basu B, Chakroborty D, Dasgupta PS, Basu S. The immunoregulatory role of dopamine: an update. *Brain Behav Immun.* 2010;24(4):525-8.
5. Oberbeck R. Catecholamines: physiological immunomodulators during health and illness. *Curr Med Chem.* 2006;13(17):1979-89.
6. Jiang JL, Qiu YH, Peng YP, Wang JJ. Immunoregulatory role of endogenous catecholamines synthesized by immune cells. *Sheng Li Xue Bao.* 2006;58(4):309-17.
7. Beck G, Brinkkoetter P, Hanusch C, Schulte J, van Ackern K, van der Woude FJ, et al. Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care.* 2004;8(6):485-91.
8. Bergmann M, Sautner T. Immunomodulatory effects of vasoactive catecholamines. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114(17-18):752-61.
9. Mouawad R, Benhammouda A, Rixe O, Antoine EC, Borel C, Weil M, et al. Endogenous interleukin 6 levels in patients with metastatic malignant melanoma: correlation with tumor burden. *Clin Cancer Res.* 1996;2(8):1405-9.
10. Yang EV, Kim SJ, Donovan EL, Chen M, Gross AC, Webster Marketon JI, et al. Norepinephrine upregulates VEGF, IL-8, and IL-6 expression in human melanoma tumor cell lines: implications for stress-related enhancement of tumor progression. *Brain Behav Immun.* 2009;23(2):267-75.
11. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(4):143-59.
12. Neurath MF, Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011;22(2):83-9.
13. Ghazizadeh M. Essential role of IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis. *J Nihon Med Sch.* 2007;74(1):11-22.
14. Kayisli UA, Mahutte NG, Arici A. Uterine chemokines in reproductive physiology and pathology. *Am J Reprod Immunol.* 2002;47(4):213-21.
15. Nakagome K, Matsushita S, Nagata M. Neutrophilic in-

- flammation in severe asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;158 Suppl 1:96-102.
16. Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, Krasowska D, Michalak-Stoma A, Nockowski P, et al. Cytokines and anti-cytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta.* 2008;394(1-2):7-21.
17. Heidenreich R, Rocken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int J Exp Pathol.* 2009;90(3):232-48.
18. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(10):679-91.
19. Suter MM, Schulze K, Bergman W, Welle M, Roosje P, Muller EJ. The keratinocyte in epidermal renewal and defence. *Vet Dermatol.* 2009;20(5-6):515-32.
20. Grando SA, Pittelkow MR, Schallreuter KU. Adrenergic and cholinergic control in the biology of epidermis: physiological and clinical significance. *J Invest Dermatol.* 2006;126(9):1948-65.
21. Brenci S, Rialdi V, Rialdi G. Neuroimmunological Activities of Keratinocytes. *International Electronic Journal on Dermopharmacological Research.* 2001 July(Articles 2001):1-6.
22. Fuziwara S, Suzuki A, Inoue K, Denda M. Dopamine D2-like receptor agonists accelerate barrier repair and inhibit the epidermal hyperplasia induced by barrier disruption. *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):783-9.
23. Sivamani RK, Lam ST, Isseroff RR. Beta adrenergic receptors in keratinocytes. *Dermatol Clin.* 2007;25(4):643-53.
24. Shome S, Rana T, Ganguly S, Basu B, Chaki Choudhury S, Sarkar C, et al. Dopamine regulates angiogenesis in normal dermal wound tissues. *PLoS One.* 2011;6(9):e25215.
25. Sivamani RK, Pullar CE, Manabat-Hidalgo CG, Rocke DM, Carlsen RC, Greenhalgh DG, et al. Stress-mediated increases in systemic and local epinephrine impair skin wound healing: potential new indication for beta blockers. *PLoS Med.* 2009;6(1):e12.
26. Pullar CE, Manabat-Hidalgo CG, Bolaji RS, Isseroff RR. beta-Adrenergic receptor modulation of wound repair. *Pharmacol Res.* 2008;58(2):158-64.
27. Catani MV, Savini I, Rossi A, Melino G, Avigliano L. Biological role of vitamin C in keratinocytes. *Nutr Rev.* 2005;63(3):81-90.
28. Savini I, Dufflot S, Avigliano L. Dehydroascorbic acid uptake in a human keratinocyte cell line (HaCaT) is glutathione-independent. *Biochem J.* 2000;345 Pt 3:665-72.
29. Boukamp P, Petrussevska RT, Breitkreutz D, Hornung J, Markham A, Fusenig NE. Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line. *J Cell Biol.* 1988;106(3):761-71.
30. Yoshizumi M, Nakamura T, Kato M, Ishioka T, Kozawa K, Wakamatsu K, et al. Release of cytokines/chemokines and cell death in UVB-irradiated human keratinocytes, HaCaT. *Cell Biol Int.* 2008;32(11):1405-11.
31. Hasko G, Szabo C, Nemeth ZH, Deitch EA. Dopamine suppresses IL-12 p40 production by lipopolysaccharide-stimulated macrophages via a beta-adrenoceptor-mediated mechanism. *J Neuroimmunol.* 2002;122(1-2):34-9.
32. Laposavic G, Pilipovic I, Radojevic K, Pesic V, Perisic M, Kosec D. Catecholamines as immunomodulators: a role for adrenoceptor-mediated mechanisms in fine tuning of T-cell development. *Auton Neurosci.* 2008;144(1-2):1-12.
33. Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA, Sarma JV, Day DE, Lentsch AB, et al. Upregulation of phagocyte-derived catecholamines augments the acute inflammatory response. *PLoS One.* 2009;4(2):e4414.
34. Ritchie PK, Ashby M, Knight HH, Judd AM. Dopamine increases interleukin 6 release and inhibits tumor necrosis factor release from rat adrenal zona glomerulosa cells in vitro. *Eur J Endocrinol.* 1996;134(5):610-6.
35. Beck GC, Oberacker R, Kapper S, von Zabern D, Schulte J, van Ackern K, et al. Modulation of chemokine production in lung microvascular endothelial cells by dopamine is mediated via an oxidative mechanism. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;25(5):636-43.
36. Tebbe B, Wu S, Geilen CC, Eberle J, Kodelja V, Orfanos CE. L-ascorbic acid inhibits UVA-induced lipid peroxidation and secretion of IL-1alpha and IL-6 in cultured human keratinocytes in vitro. *J Invest Dermatol.* 1997;108(3):302-6.
37. Kang JS, Kim HN, Jung da J, Kim JE, Mun GH, Kim YS, et al. Regulation of UVB-induced IL-8 and MCP-1 production in skin keratinocytes by increasing vitamin C uptake via the redistribution of SVCT-1 from the cytosol to the membrane. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):698-706.
38. Hartel C, Strunk T, Bucsky P, Schultz C. Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Cytokine.* 2004; 27(4-5):101-6.
39. Hartel C, Puzik A, Gopel W, Temming P, Bucsky P, Schultz C. Immunomodulatory effect of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in neonatal cord blood cells. *Neonatology.* 2007;91(1):54-60.
40. Basu S, Dasgupta PS. Dopamine, a neurotransmitter, influences the immune system. *J Neuroimmunol.* 2000;102(2):113-24.
41. Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(4):366-70.
42. Lombardi G, Varsaldi F, Miglio G, Papini MG, Battaglia A, Canonico PL. Cabergoline prevents necrotic neuronal death in an in vitro model of oxidative stress. *Eur J Pharmacol.* 2002;457(2-3):95-8.
43. Yoshida T, Tanaka M, Suzuki Y, Sohmiya M, Okamoto K. Antioxidant properties of cabergoline: inhibition of brain auto-oxidation and superoxide anion production of microglial cells in rats. *Neurosci Lett.* 2002;330(1):1-4.
44. Sohmiya M, Tanaka M, Okamoto K, Fujisawa A, Yamamoto Y. Synergistic inhibition of lipid peroxidation by vitamin E and a dopamine agonist, cabergoline. *Neurol Res.* 2004;26(4):418-21.
45. Reichmann H. Transdermal delivery of dopamine receptor agonists. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 Suppl 4:S93-6.
46. Hernandez-Quintero M, Kuri-Harcuch W, Gonzalez Robles A, Castro-Munozledo F. Interleukin-6 promotes human epidermal keratinocyte proliferation and keratin cytoskeleton reorganization in culture. *Cell Tissue Res.* 2006; 325(1):77-90.
47. Grossman RM, Krueger J, Yourish D, Granelli-Piperno A, Murphy DP, May LT, et al. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(16):6367-71.
48. Pullar CE, Grahn JC, Liu W, Isseroff RR. Beta2-adrenergic receptor activation delays wound healing. *FASEB J.* 2006;20(1):76-86.
49. Nishida T, Nakamura M, Mishima H, Otori T, Hikida M. Interleukin 6 facilitates corneal epithelial wound closure in vivo. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(9):1292-4.

## Actualizaciones

### Hormona antimülleriana (AMH) como herramienta diagnóstica en la mujer

#### *Antimüllerian hormone as a diagnostic tool in the woman*

Rodolfo Rey<sup>1,2</sup>, Patricia Bedecarrás<sup>1</sup>, Santiago Brugo Olmedo<sup>3</sup>, Sabrina De Vincentiis<sup>3</sup>, Patricio Calamera<sup>3</sup>, Ana María Blanco<sup>4</sup>, Romina Grinspon<sup>1</sup>, Analía Freire<sup>1</sup>, Mariano G. Buffone<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET-FEI-División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires <sup>2</sup> Departamento de Biología Celular, Histología, Embriología y Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires <sup>3</sup> Centro Médico Seremas, Buenos Aires

<sup>4</sup> Centro de Estudios Bioquímicos, Andrológicos y Ginecológicos, Buenos Aires <sup>5</sup> Instituto de Biología y Medicina Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (IBYME-CONICET), Buenos Aires  
E-mail: rodolforey@cedie.org.ar

#### Resumen

La hormona antimülleriana (AMH) es producida por el testículo fetal e infantil en altas cantidades y por el testículo adulto y el ovario, en cantidades más moderadas. En el ovario, la expresión de la AMH se limita a las células de la granulosa de los folículos primarios, secundarios y antrales; los folículos preantrales y antrales pequeños son los principales productores. Los niveles de AMH persisten relativamente estables durante la infancia y la pubertad, y disminuyen progresivamente en la cuarta y quinta décadas de la vida hasta hacerse indetectables aproximadamente 5 años antes del último ciclo menstrual. Así, la determinación de AMH sérica es una herramienta útil para valorar la masa de células foliculares: los niveles bajos o indetectables de AMH reflejan una escasa o nula reserva folicular (por ejemplo: insuficiencia ovárica primaria congénita o adquirida), en tanto que los niveles elevados indican un exceso de folículos pequeños (por ejemplo: síndrome de ovario poliquístico y tumores de la granulosa). La determinación de la AMH se ha transformado en un marcador esencial en la evaluación de pacientes que recurren a técnicas de reproducción asistida, ya que permite estimar las probabilidades de éxito y también decidir el protocolo de estimulación por utilizar de modo de evitar el riesgo de una hiperestimulación ovárica.

**Palabras clave:** hormona antimülleriana, células de la granulosa, reserva folicular, insuficiencia ovárica primaria, síndrome de ovario poliquístico.

#### Abstract

*Anti-müllerian hormone (AMH) is synthesized by the fetal and prepubertal testis in high levels, and by the adult testis and the ovary in lower levels. In the*

*ovary, AMH expression is limited to granulosa cells of primary, secondary and antral follicles; preantral and small antral follicles are the main AMH source. In the female, serum AMH levels are relatively stable during childhood and puberty, and subsequently decrease in the fourth and fifth decades of life to become undetectable approximately 5 years prior to the last menstrual cycle. Serum AMH is a useful tool to assess the amount of granulosa cells present in the gonads: low or undetectable AMH indicates a poor or absent ovarian reserve (for instance, in primary ovarian insufficiency), whereas high AMH levels are indicative of excessive follicles (for instance, in the polycystic ovary syndrome and granulosa cell tumors). Serum AMH determination has thus become an essential marker in the assessment of patients undergoing assisted reproduction technology treatments, since it allows to estimate the success rate as well as to decide the most adequate stimulation protocol in order to avoid an ovary hyperstimulation syndrome.*

**Key words:** anti-müllerian hormone, granulosa cells, follicular reserve, primary ovarian insufficiency, polycystic ovary syndrome.

#### Introducción

La hormona antimülleriana (AMH), también conocida como sustancia inhibidora mülleriana (MIS), es una glicoproteína de la familia de los factores de transformación y crecimiento beta (TGF $\beta$ ). Lleva dicho nombre por su acción fundamental en la diferenciación sexual fetal: secretada por las células de Sertoli del testículo, la AMH provoca la regresión de los conductos de Müller en las semanas 9 y 10 del desarrollo fetal (**FIGURA 1**). En su ausencia, tal como ocurre en el feto femenino o en algunas anomalías de la diferenciación sexual

en fetos XY, los conductos de Müller se desarrollan y forman las trompas de Falopio, el útero y el tercio superior de la vagina (1), según lo demostraron los pioneros experimentos de endocrinología fetal del científico francés Alfred Jost a mediados del siglo XX (2-3).

**En sus inicios la AMH era una hormona específica del testículo**

Durante al menos cuatro décadas se pensó que la AMH era una hormona exclusivamente testicular. Su estudio se centró inicialmente en los efectos fisiológicos sobre los conductos de Müller y sus aspectos bioquímicos (4,5). Luego fueron los aspectos genéticos los que acapararon la atención de los investigadores: en 1986 se clonó el gen de la AMH (6,7) y algunos años después se demostró de que una mutación inactivante del gen *AMH* era responsable de la persistencia del útero y trompas en un varón (8), cuadro hoy conocido como síndrome de persistencia de los conductos de Müller (identificado más comúnmente por sus siglas en inglés, PMDS) (9).

Posteriormente, la AMH se ganó un lugar como marcador de la función testicular en el niño y el adolescente (10), ya que las células de Sertoli continúan secretando AMH durante toda la vida: en altas cantidades en la vida fetal y durante la infancia, y en cantidades menores luego de la pubertad. La producción de AMH

en el testículo fetal se inicia independientemente de las gonadotropinas, pero luego es moderadamente estimulada por la FSH y potentemente inhibida por la testosterona (10). La determinación de AMH en sangre es de gran utilidad en pacientes con anomalías de la diferenciación sexual, en niños con hipogonadismo primario o con hipogonadismo central (hipotálamo-hipofisario), en niños con pubertad precoz o con retraso puberal y en niños con gónadas no palpables, al buscarse la existencia de gónadas en posición abdominal (11).

**La AMH es también una hormona ovárica**

A mediados de la década de 1980, el equipo de investigación francés conformado por discípulos de Jost, los Dres. Nathalie Josso y Bernard Vigier, demuestra que la AMH es también producida en el ovario por las células foliculares (o de la granulosa), que son las homólogas ováricas de las células de Sertoli del testículo (12).

En el ovario humano, la AMH es detectada recién a partir de la semana 23 de la vida fetal (13), cuando los conductos de Müller ya dejaron de ser sensibles a la AMH y formaron el útero y trompas. Los folículos primordiales no expresan AMH (FIGURA 2), que comienza a detectarse en las células foliculares de los folículos primarios; los folículos secundarios son

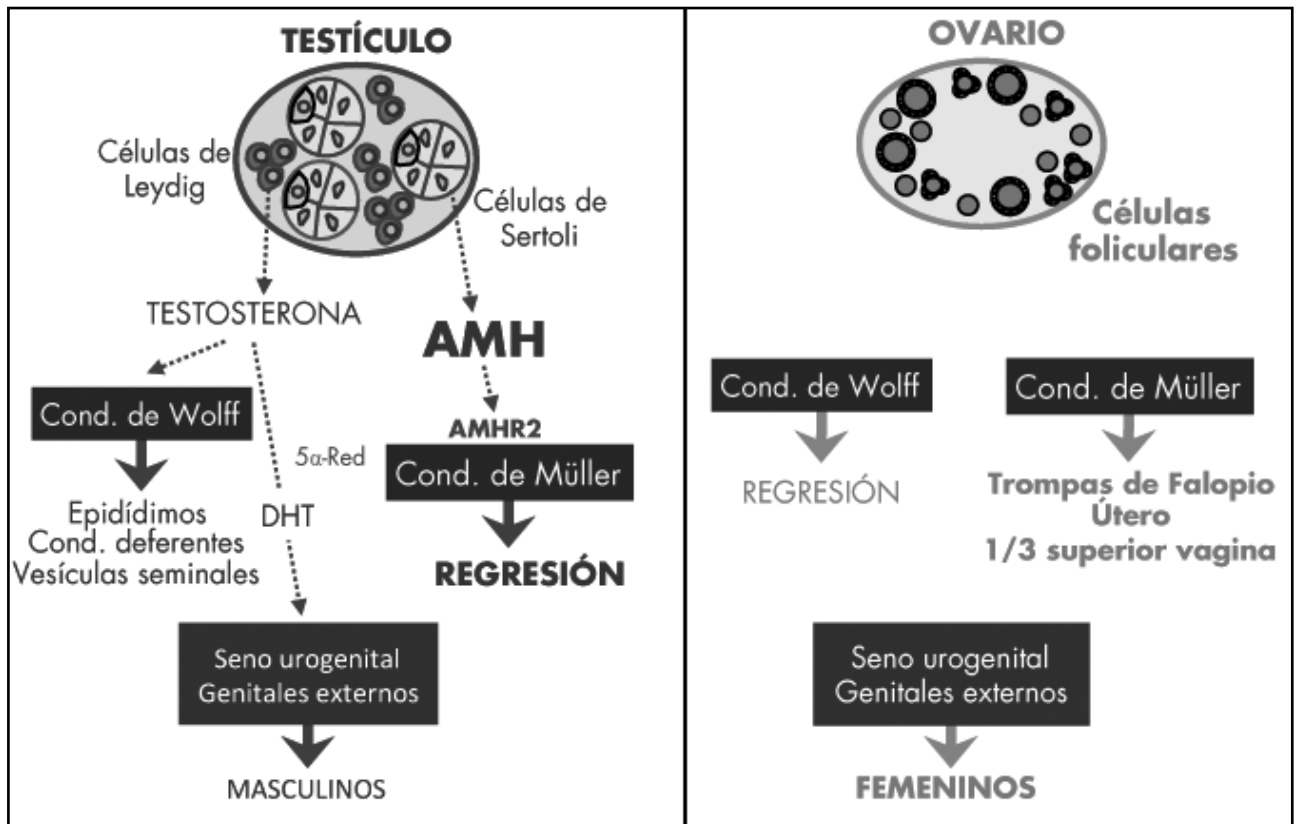
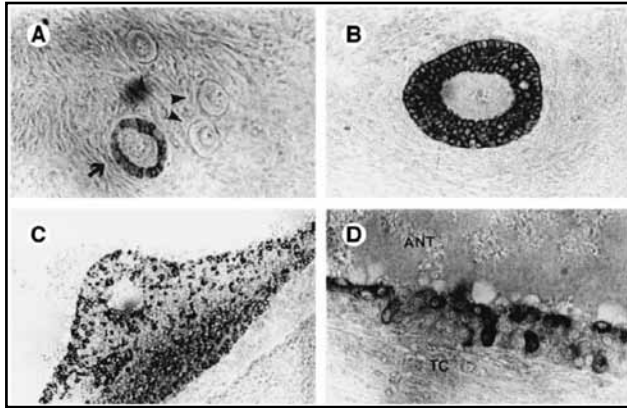


FIGURA 1. Control hormonal de la diferenciación sexual.



**FIGURA 2. Expresión de AMH en el ovario humano por inmunohistoquímica.** **A:** los folículos primordiales son negativos (flechas pequeñas), mientras que una positividad leve comienza a notarse en los folículos primarios (flecha). **B:** todas las células foliculares son intensamente positivas en folículos secundarios preantrales. **C y D:** células positivas y negativas se entremezclan en el *cumulus* y en las células que rodean el antro (ANT) de un folículo maduro. Las células tecales (TC) son negativas.

Reproducido con permiso de: Rey R, Sabourin JC, Venara M, Long WQ, Jaubert F, Zeller WP, Duvillard P, Chemes HE, Bidart JM. *Anti-Müllerian hormone is a specific marker of Sertoli-and granulosa-cell origin in gonadal tumors. Human Pathology. 2000;31:1202-1208. Copyright © 2000 by W.B. Saunders Company.*

los mayores productores de AMH; luego, la expresión de AMH disminuye en los folículos preovulatorios, concentrándose sobre todo en el *cumulus* (13-15). La producción ovárica de AMH es mucho más baja que la del testículo. Las células germinales (ovogonias y ovocitos) y las células de folículos atrésicos, del cuerpo lúteo y del intersticio ovárico no producen AMH.

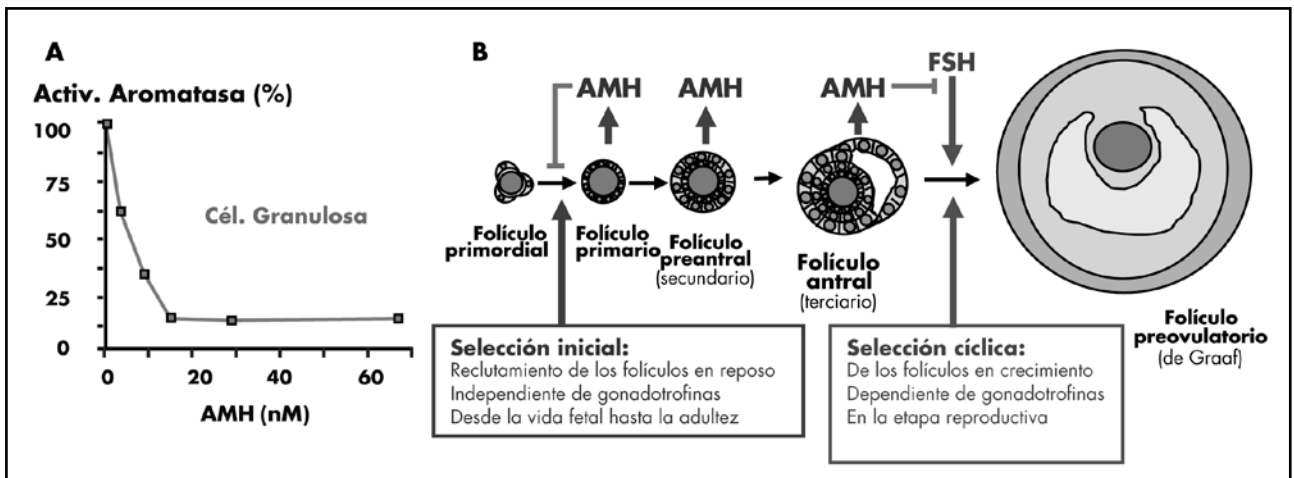
La expresión de AMH en las células foliculares está regulada por factores similares a los testiculares: la

FSH aumenta la producción de AMH en cada célula folicular (16,17), pero cuando las células maduran por el efecto continuado de las gonadotrofinas y esteroides, la producción de AMH cae, lo que explica la disminución en los niveles circulantes de AMH en los ciclos bajo tratamiento diario con FSH. El estradiol reprime la expresión de AMH en células de la granulosa que expresan más receptores de estrógenos  $\alpha$  que  $\beta$  (18).

Llamativamente, el receptor de AMH se expresa en el ovario en los mismos tipos celulares que la AMH (19,20), lo que sugirió que la AMH podía tener un rol en el control de la función ovárica. Estudios experimentales en diversos modelos animales han demostrado que la AMH modula negativamente tres procesos esenciales (FIGURA 3): 1) la producción de estrógenos al inhibir la actividad de la aromatasa en respuesta a la FSH (21); 2) el reclutamiento inicial de folículos primordiales independiente de gonadotrofinas (22); 3) el reclutamiento cíclico de folículos secundarios dependiente de FSH (22,23).

**Métodos de determinación de AMH en fluidos humanos**

Gracias al clonado del gen *AMH*, fue posible desarrollar importantes herramientas para el estudio de la fisiología y la fisiopatología gonadales. La obtención de AMH recombinante y de anticuerpos monoclonales específicos permitió el desarrollo de tres enzimoimmunoensayos del tipo ELISA en 1990. Dichos ensayos eran de uso limitado a los laboratorios que los desarrollaron en Francia (24), los Estados Unidos (25) y Australia (26). Por otra parte, estaban diseñados para detectar niveles relativamente elevados de AMH en sangre, como son los que se observan en el varón prepúber (1). En 1999, el grupo francés desarrolló un



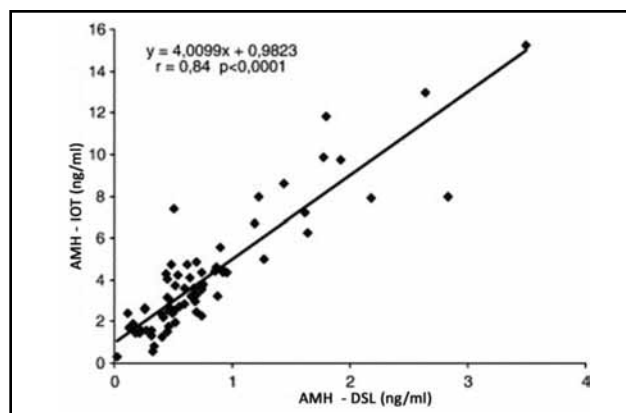
**FIGURA 3. Actividad de la AMH en el ovario.** **A:** la AMH inhibe la actividad aromatasa de manera dosis-dependiente en las células foliculares (datos de Di Clemente y cols. (21)). **B:** la AMH producida por los folículos primarios, secundarios y terciarios inhibe el reclutamiento no cíclico de folículos primordiales independiente de gonadotrofinas y el reclutamiento cíclico dependiente de FSH (datos de Visser y cols. (22) y Durlinger y cols. (23)).

ensayo más sensible en colaboración con la empresa Immunotech, lo que permitió la comercialización y mayor difusión de dicho ELISA, así como su aplicación al estudio de los niveles circulantes de AMH en mujeres (27). La AMH puede dosarse en suero o plasma, en líquido folicular o en plasma seminal. Algunos años más tarde, la empresa DSL desarrolló otro ELISA para AMH (28). Durante años, ambos ensayos coexistieron y se generaron algunas confusiones: una por razones meramente comerciales, la otra por razones técnicas. La confusión entre los usuarios basada en razones comerciales se explica por el hecho de que la empresa Beckman-Coulter adquirió tanto Immunotech como DSL. Si bien en la mayoría de las publicaciones los autores mantuvieron la denominación Immunotech, IOT o Beckman-Coulter para un ensayo y DSL para el otro, en algunos casos la distinción puede no existir claramente. Un aspecto más delicado es el técnico: mientras que el ensayo Immunotech utilizó siempre AMH recombinante humana como estándar, el ensayo DSL no identificaba a su estándar. Así, varios autores detectaron diferencias importantes en los resultados de la AMH sérica, sobre todo en niveles bajos (29,30). Los valores reportados usando el ensayo DSL podían ser hasta 5 veces más bajos que los reportados con el ensayo Immunotech (FIGURA 4). Ello derivó en dos errores posibles: 1) diferencias de valores en una misma paciente cuando no se utilizaba el mismo ensayo en dos muestras de sangre sucesivas; 2) interpretación de que el ensayo DSL es más sensible.

Recientemente, Beckman-Coulter ha discontinuado la comercialización del kit DSL y, si bien continúa comercializando el kit Immunotech, desde 2009 se lo está reemplazando progresivamente por una versión de nueva generación conocida como AMH Gen II (31-32). Existe buena correlación entre el ELISA Gen II y los previos ( $R^2$  0.971 con Immunotech y 0.930 con DSL) (33). Sin embargo, puede ser necesario hacer algunas correcciones (33):

Conversión para valores de AMH <100 pmol/l o <14 ng/ml	
<b>AMH Gen II (pmol/l)</b>	= (AMH IOT pmol/l x 1,353) + 0,051
	= (AMH DSL pmol/l x 1,223) - 1,270
<b>AMH Gen II (ng/ml)</b>	= (AMH IOT ng/ml x 1,353) + 0,007
	= (AMH DSL ng/ml x 1,223) - 0,178

Conversión para valores de AMH >100 pmol/l o >14 ng/ml	
<b>AMH Gen II (pmol/l)</b>	= (AMH IOT pmol/l x 1,376) + 0,679
	= (AMH DSL pmol/l x 1,330) - 4,174
<b>AMH Gen II (ng/ml)</b>	= (AMH IOT ng/ml x 1,376) + 0,095
	= (AMH DSL ng/ml x 1,330) - 0,585



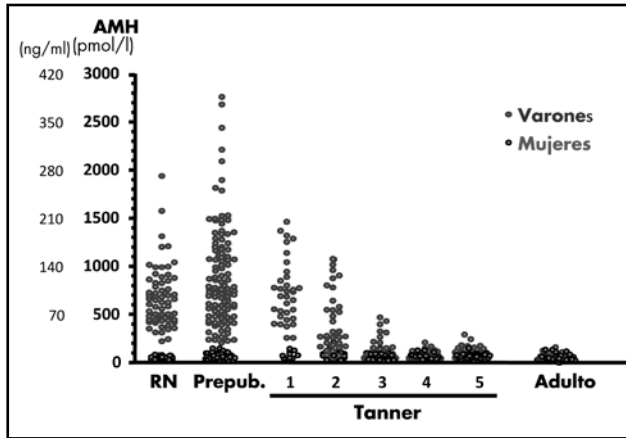
**FIGURA 4. Comparación de ensayos de AMH.** Análisis de regresión Deming de los ensayos de AMH Immunotech-Beckman Coulter (IOT) vs. DSL. Las mismas muestras fueron medidas con ambos ensayos. Nótese que el ensayo DSL da resultados mucho más bajos que el IOT.

Reproducido con permiso de: Fréour T, Mirallié S, Bach-Ngohou K, Denis M, Barrière P, Masson D. Measurement of serum Anti-Müllerian Hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: Comparison and relevance in Assisted Reproduction Technology (ART). *Clinica Chimica Acta*. 2007;375:162-164. Copyright © 2006 Elsevier B.V.

Si bien los ensayos empleados para medir AMH parecen ser bastante confiables, existen cuidados recomendables en cuanto a la toma y conservación de la muestra (31): es conveniente centrifugar la muestra de sangre y separar el plasma o el suero y congelar de manera inmediata –a menos que el dosaje se haga en los 2-3 días siguientes– para evitar sobreestimaciones que pueden superar el 30% (34,35). Debe evitarse el congelamiento y descongelamiento repetido de las muestras (36,37). La conservación de muestras congeladas a -20 °C por más de 2 años también puede afectar los valores de manera muy significativa (37). La presencia de anticuerpos heterófilos, por ejemplo, en pacientes con enfermedades autoinmunes, puede provocar resultados falsamente elevados en la determinación de AMH sérica (38). Recientemente, se ha validado la utilidad de la cuantificación de AMH en gota de sangre seca en papel de filtro como método mínimamente invasivo para la evaluación de la reserva ovárica (39).

#### Niveles circulantes de AMH en la mujer normal

Los niveles séricos de AMH son aproximadamente 50 veces más bajos en la niña que en el niño antes de la pubertad (FIGURA 5). En el adulto, debido a la caída de los valores de AMH en el varón durante la pubertad, las diferencias entre los sexos son menores y hasta se superponen los rangos normales, aunque la media sigue siendo aproximadamente 2 veces mayor en el sexo masculino. A continuación describiremos las variaciones en los niveles circulantes de AMH en la mujer



**FIGURA 5. Niveles circulantes de AMH en varones y mujeres normales.** Valores de nuestro laboratorio, con el ensayo AMH EIA Immunotech-Beckman-Coulter. RN: recién nacidos (0-28 días de vida), prepuberales (niñas <8 años y niños <9 años), Tanner 1-5 (niñas >8 años y niños >9 años, clasificados según estadios del desarrollo puberal de Tanner (99,100)).

normal desde el nacimiento hasta la menopausia. Si bien los ensayos utilizados pueden variar –como ya hemos comentado en el punto anterior– no existen diferencias sustanciales en los parámetros poblacionales que suelen utilizarse como valores de referencia normales. Cabe destacar que habitualmente se informan los resultados en ng/ml o en pmol/l, siendo 1 ng/ml = 7,14 pmol/l (o 1 pmol/l = 0,14 ng/ml).

En la recién nacida, la AMH puede estar por debajo del nivel de detección (aproximadamente 2,5 pmol/l o 0,35 ng/ml) o ser detectable, llegando a valores medios en torno a 7 pmol/l (1 ng/ml) (37,40-42). Luego, los niveles circulantes aumentan a lo largo de los primeros meses de vida (37,40-43) y la infancia (37,42,44-46) para llegar en la pubertad a valores medios de aproxima-

damente 20-30 pmol/l (2,8-4,2 ng/ml) y comenzar a descender a partir de la tercera década de la vida (37,42,46-50). Los niveles de AMH disminuyen aproximadamente 1-2 pmol/l (0,16-0,32 ng/ml) por año (51).

El agotamiento folicular que ocurre con la menopausia se refleja en la negativización de los niveles circulantes de AMH (27,37,42,46-50,52,53): el último ciclo menstrual ocurre aproximadamente 5 años después del momento en que la AMH se hace indetectable en sangre (54,55). La AMH sérica junto con el recuento folicular por ecografía son mucho mejores predictores de la edad de la menopausia que la FSH. Así por ejemplo, mujeres con una AMH de 70 pmol/l (9,8 ng/ml) a los 20-22 años, 31 pmol/l (4,4 ng/ml) a los 30-32 años o 12 pmol/l (1,7 ng/ml) a los 40-42 años tendrán su menopausia entre los 47 y 60 años (mediana 55,3 años), mientras que mujeres con una AMH de 13 pmol/l (1,8 ng/ml) a los 20-22 años, 6 pmol/l (0,8 ng/ml) a los 30-32 años o 2,5 pmol/l (0,3 ng/ml) a los 40-42 años tendrán su menopausia entre los 45 y 56 años (mediana 51,9 años) (56).

Durante la edad reproductiva, la AMH no muestra cambios circadianos significativos (57); tampoco hay cambios clínicamente relevantes durante el ciclo menstrual espontáneo (58-60) y entre ciclos sucesivos (61). Las variaciones encontradas por algunos autores –que no siempre siguen un patrón definido durante el ciclo– son mínimas: menores a 3,5 pmol/l o 0,5 ng/ml en jóvenes y prácticamente imperceptibles en mujeres mayores de 37 años (62-65).

En nuestro laboratorio, hemos definido un rango de referencia usando el ensayo Immunotech-Beckman-Coulter (también llamado IOT) en niñas y mujeres aparentemente sanas, es decir, sin patología aguda o crónica que puedan afectar al sistema endocrino o reproductivo (TABLA I).

**TABLA I.** Valores de AMH (mediana = percentilo 50 y rango = percentilos 3 y 97) en niñas y mujeres normales, obtenidos con el ensayo AMH EIA, Immunotech-Beckman-Coulter.

	n	AMH (pmol/l)		AMH (ng/ml)	
		Mediana	p3-p97	Mediana	p3-p97
0-30 días	41	5,3	<2,5-23	0,75	<0,35-3,26
1-11 meses	6	9,7	3,8-76	1,35	0,53-10,59
1-7 años	50	20,1	7,3-49	2,81	1,03-6,86
8-17 años: M1	13	32,9	16-62	4,61	2,19-8,69
M2	64	19,8	3,4-54	2,77	0,47-7,62
M3	43	16,1	6,5-68	2,25	0,91-9,56
M4	64	15,2	4,9-57	2,13	0,69-7,93
M5	52	16,4	3,1-53	2,30	0,44-7,43
18-29 años	60	16,4	5,6-55	2,30	0,78-7,68
30-37 años	27	12,7	3,4-33	1,78	0,48-4,57
38-45 años	18	9,1	<2,5-34	1,27	<0,35-4,78

M1 a M5: estadios del desarrollo mamario según Tanner (99).



### Niveles de AMH como marcadores de la masa de células foliculares del ovario

Dado que la AMH en la mujer es producida exclusivamente por las células de los folículos ováricos, la utilidad clínica de su medición se relaciona con las patologías que tienen una disminución o un aumento de la masa de células foliculares.

Con el entendimiento de que el número de folículos primordiales que tiene el ovario es finito y que se va agotando progresivamente con la edad, pero que dicho proceso no ocurre con la misma dinámica en todas las mujeres, queda claro que usar la edad para predecir la reserva ovárica no es adecuado desde un punto de vista individual. Así han surgido diferentes determinaciones o pruebas propuestas como predictoras de la reserva ovárica. Entre ellos, la AMH sérica ha demostrado ser, junto con el recuento folicular por ecografía, uno de los mejores marcadores del número de folículos ováricos. Si bien –como ya explicamos– la AMH no es producida por los folículos primordiales, sino por los folículos en crecimiento, los niveles séricos de AMH reflejan de manera indirecta con notable precisión la masa de folículos primordiales, según lo demuestra un estudio realizado con controles histológicos (66).

### AMH en el hipogonadismo

El hipogonadismo, caracterizado por la falla en la capacidad de las gónadas de producir hormonas y/o gametas, puede ser primario o secundario a una deficiencia hipotálamo-hipofisaria.

#### *AMH en el hipogonadismo central o hipotálamo-hipofisario*

Como ya hemos visto, la foliculogénesis ovárica tiene una fase de reclutamiento independiente de las gonadotrofinas, en la cual los folículos primordiales son reclutados para ingresar al *pool* de folículos en crecimiento: folículos primarios y secundarios hasta antrales pequeños (aproximadamente 2 mm de diámetro). Este proceso tiene lugar durante toda la vida, desde la etapa fetal hasta la menopausia. Al iniciarse la pubertad, los folículos antrales pequeños son reclutados cíclicamente para madurar, uno de los cuales será ovulado en cada ciclo. Este proceso es dependiente de las gonadotrofinas. La deficiencia hipotálamo-hipofisaria no afecta la primera fase de la foliculogénesis, por lo cual la producción de AMH suele ser normal (67-69).

#### *AMH en el hipogonadismo primario o insuficiencia ovárica primaria*

La insuficiencia ovárica primaria ha sido considerada con varias denominaciones, muchas de ellas inespecíficas, es decir, que incluían patología ovárica variada, como por ejemplo falla ovárica prematura, falla

ovárica primaria, etc. Incluso la definición más utilizada actualmente (“tríada constituida por: amenorrea de al menos 4 meses, deficiencia de esteroides sexuales y 2 determinaciones de la concentración sérica de FSH >40 UI/l, por lo menos con 1 mes de intervalo, en una mujer <40 años”, que excluye a la menopausia en edad normal por ser un fenómeno fisiológico) también adolece de defectos por ser sólo aplicable a la mujer adulta en edad reproductiva. De hecho: 1) la insuficiencia ovárica primaria puede presentarse en niñas prepубerales en las que el criterio de amenorrea es inaplicable siempre y el de elevación de FSH es inaplicable en un porcentaje (70); 2) la menopausia es una clara insuficiencia ovárica primaria desde un punto de vista fisiopatológico, aunque ocurra en mujeres mayores de 40 años.

La insuficiencia ovárica primaria puede ser congénita o adquirida. Las formas congénitas pueden deberse a anomalías en la diferenciación ovárica, comúnmente denominadas disgenesias ováricas o gonadales (por ejemplo, síndrome de Turner y mutaciones en *BMP15*), a la degeneración acelerada de los folículos ováricos (por ejemplo, galactosemia por mutaciones en *GALT*), a la imposibilidad de los folículos de progresar normalmente en el proceso de foliculogénesis (por ejemplo, resistencia a la FSH por mutaciones en su receptor y síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicantus inversus (BPES) tipo I por mutaciones en *FOXL2*) o a la imposibilidad del folículo de sintetizar estrógenos (por ejemplo, deficiencia de aromataza por mutaciones en *CYP19A1*).

En las disgenesias gonadales u ováricas, los niveles de AMH son indicadores de la cantidad de folículos existentes: si la AMH es indetectable, indica ausencia de folículos y se asocia a la ausencia de desarrollo puberal espontáneo en la mayoría de las pacientes con síndrome de Turner 45,X (42). En cambio, la existencia de niveles detectables de AMH es de buen pronóstico en cuanto al desarrollo puberal espontáneo y es más frecuente en pacientes con síndrome de Turner asociados a mosaicismos (45,X/46,XX u otros); sin embargo, a largo plazo todas estas pacientes han desarrollado una insuficiencia ovárica prematura (42).

En los casos de destrucción del tejido ovárico, como por ejemplo la galactosemia, la AMH está disminuida desde etapas tempranas de la vida, lo que refleja el daño del tejido gonadal (71). En los casos en que la foliculogénesis está detenida en la etapa de folículo primario o secundario (conocidos como síndrome de ovario resistente o ROS), por ejemplo, en el BPES o en la resistencia a la FSH, no existen datos sobre los niveles de AMH si bien podrían esperarse valores normales.

La insuficiencia ovárica primaria adquirida en la vida posnatal puede deberse a la acción de factores endógenos al individuo, como son la ooforitis autoinmune,

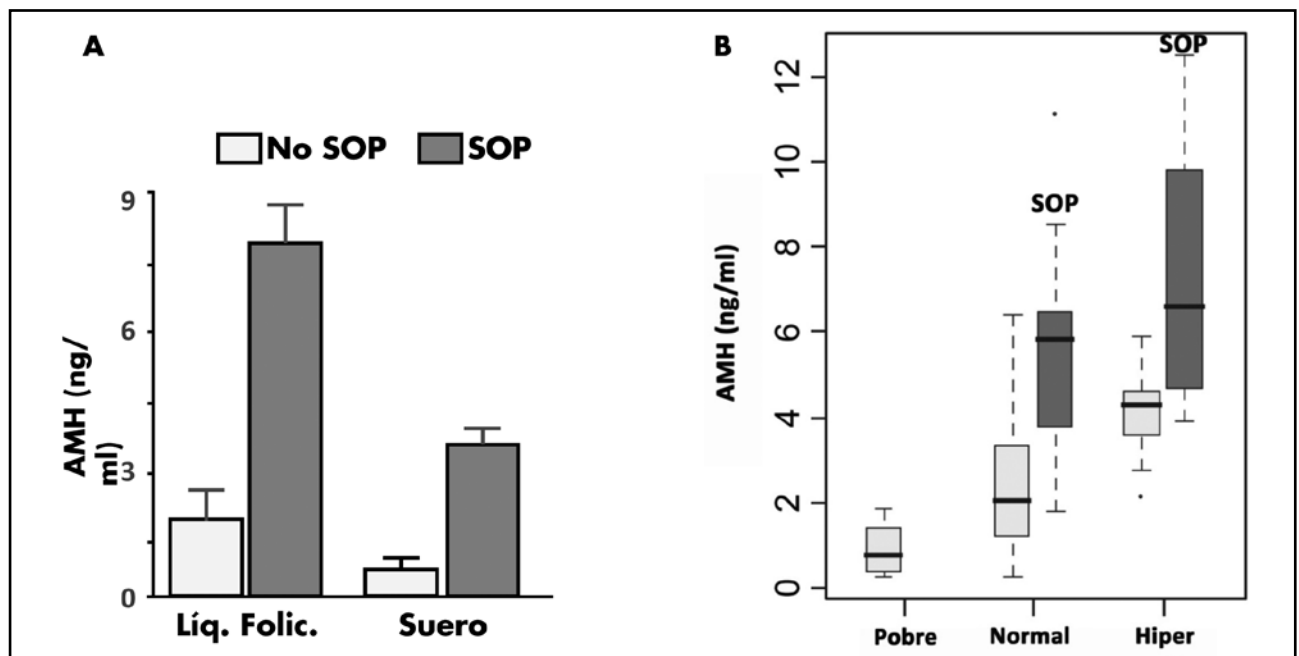
o a factores exógenos, como la radioterapia, la quimioterapia, la ooforitis infecciosas, etc. En las ooforitis autoinmunes, dado que la infiltración linfocitaria destruye inicialmente la teca pero preserva las células foliculares, los niveles de AMH pueden mantenerse en niveles normales durante muchos años aún en presencia de falla ovárica. La caída de la AMH es indicio de la destrucción progresiva del parénquima cuando comienzan a afectarse los folículos pequeños (72). Se ha observado una caída de la AMH en pacientes que reciben tratamiento con ciclofosfamida para el lupus eritematoso sistémico. El uso de análogos de GnRH como protectores ováricos podría ser beneficioso según datos que muestran valores de AMH superiores en mujeres que recibieron el análogo concomitantemente con la ciclofosfamida (73).

Las terapias oncológicas (quimioterapia, radioterapia abdominopelvíana) pueden afectar al ovario de manera temporaria o permanente de acuerdo con el esquema utilizado (74). En niñas, adolescentes y mujeres adultas, el tratamiento oncológico suele provocar una disfunción ovárica en forma aguda que se refleja en la caída de los niveles de AMH dentro del primer mes de tratamiento (75-79). Los niveles de AMH pretratamiento son buenos predictores pronósticos: la recuperación de los ciclos menstruales fue más frecuente en pacien-

tes con AMH más alta prequimioterapia (77). La persistencia de AMH disminuida indica daño ovárico no reversible (78-80). El tratamiento oncológico en edad pediátrica puede asociarse con una recuperación de la actividad ovárica en la pubertad; sin embargo, la AMH más baja en las pacientes tratadas se correlaciona con un volumen ovárico disminuido, lo que refleja una reserva folicular disminuida (81). Se ha recomendado la preservación de tejido ovárico antes de realizar el tratamiento oncológico: la reaparición de valores detectables de AMH en pacientes que recibieron posteriormente el autotrasplante del tejido criopreservado puede ser un buen predictor para el intento de fecundación asistida (82). Sin embargo, debe notarse que si bien pudo observarse la reaparición de los ciclos menstruales en muchos casos, los valores de AMH persistieron por debajo de los niveles normales, lo que indica que la reserva folicular que resistió la criopreservación fue baja (83).

**AMH en pacientes con exceso de células foliculares ováricas**

En el otro extremo del espectro, se encuentran los casos de aumento del número de células foliculares, como el síndrome de ovario poliquístico y los tumores de células de la granulosa.



**FIGURA 6. AMH en el síndrome de ovario poliquístico (SOP).** **A:** los niveles de AMH son más altos tanto en líquido folicular como en suero de mujeres con SOP. **B:** niveles de AMH circulantes en mujeres con infertilidad, sometidas a estimulación ovárica. Respuesta pobre, normal o hiperestimulación.

A: reproducido con modificaciones, con permiso de: Fallat ME, Siow Y, Marra M, Cook C, Carrillo A. Müllerian inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril.* 1997;67:962-965. Copyright © 1997 American Society for Reproductive Medicine, publicado por Elsevier Inc. B: Reproducido con permiso de: Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2009;92:1586-1593. Copyright © 2009 American Society for Reproductive Medicine, publicado por Elsevier Inc.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) genera controversias desde su definición, y no es el objetivo de esta revisión discutir dichas controversias. Quizás lo más práctico sea entender que la AMH está aumentada cuando se incrementa el número de folículos pequeños (**FIGURA 6**), es decir, en la variante de SOP con morfología de ovario poliquístico según los criterios de Rotterdam. Tan significativa es la correlación entre los niveles de AMH y los hallazgos ecográficos que algunos autores han propuesto usar a la AMH como criterio diagnóstico de SOP (84,85). En estos casos, la AMH se correlaciona positivamente con los andrógenos y negativamente con los estrógenos (86-88). La AMH puede encontrarse elevada ya desde la adolescencia en pacientes con SOP (89), e incluso se han observado valores elevados en hijas de mujeres con SOP desde edades muy tempranas de la vida posnatal (43,90), lo que sugiere un desarrollo folicular alterado en la infancia con una masa folicular aumentada que persistente en pubertad.

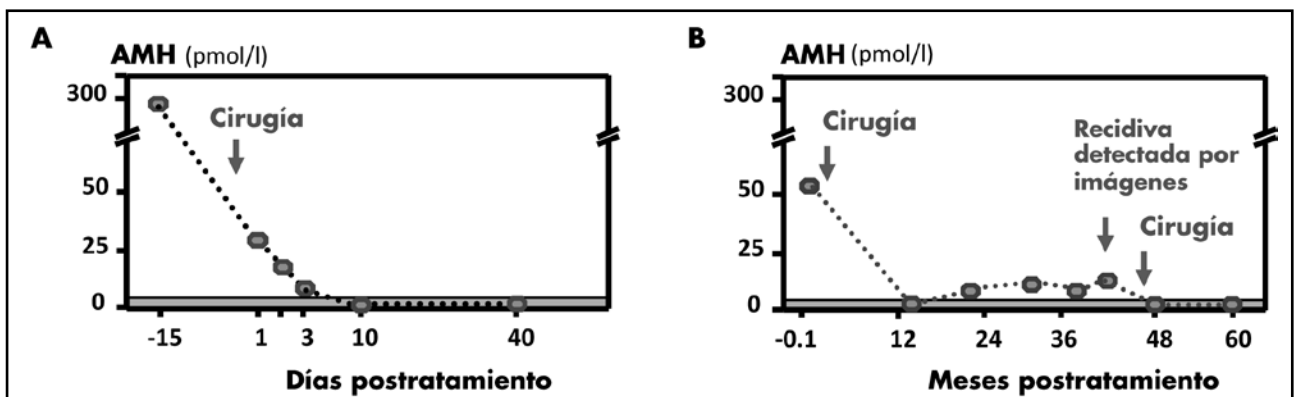
Dado que –como ya hemos dicho– la AMH inhibe la aromatasas (21) y la selección folicular dependiente de FSH (23), algunos autores han sugerido que el aumento de AMH podría ser un componente de la patogenia del SOP en hijas de mujeres con SOP o hiperandrogénicas: la exposición prenatal a andrógenos sería responsable del aumento de folículos pequeños (son los que producen AMH); este aumento de la AMH inhibiría la aromatasas con el consecuente aumento de los andrógenos e inhibiría también la selección folicular por FSH, llevando así a la anovulación (91). En cambio, es interesante notar que la AMH no aumenta en otras situaciones de hiperandrogenismo asociadas con un aumento en el número de folículos de mayor tamaño, como es el caso de las adolescentes y adultas con diabetes mellitus tipo 1 (92-94).

Los tumores de células de la granulosa del ova-

rio son tumores relativamente raros y de buen pronóstico inicial. Sin embargo, se caracterizan por ser muy recidivantes, con recaídas que se observan hasta 10 o 15 años luego del tratamiento del tumor inicial. De allí surge la importancia de tener un buen marcador de seguimiento de la enfermedad. La AMH es un marcador sensible y específico para estos tumores (15,27,52). La AMH se encuentra elevada en los tumores de células de la granulosa y se hace indetectable al cabo de 3 a 6 días luego de la ooforectomía bilateral exitosa (**FIGURA 7A**). Si los niveles de AMH no se negativizan, indican enfermedad persistente. Por otra parte, en pacientes en las que la AMH se negativizó, la reaparición de valores detectables son indicativas de recidiva aún 12 a 18 meses antes de que ésta se haga evidenciable en estudios por imágenes (**FIGURA 7B**), lo que da cuenta de la utilidad del seguimiento periódico de estas pacientes con niveles séricos de AMH.

#### **AMH en pacientes pasibles de tratamientos de reproducción asistida (ART)**

Dada la capacidad de la AMH de reflejar la reserva folicular, desde hace 10 años se ha comenzado a utilizar el dosaje de AMH en la evaluación de mujeres que consultan por infertilidad. Una exhaustiva revisión de la extensa literatura existente al respecto (95) y un metanálisis reciente (96) indican que la AMH sérica es un excelente predictor de la respuesta ovárica cuantitativa en ART, mientras que su capacidad predictiva de la respuesta cualitativa es controvertida. En efecto, estas revisiones indican que los niveles séricos de AMH valorados en cualquier momento del ciclo son superiores en la predicción del número de ovocitos recuperados con respecto a otras variables como la edad, el volumen ovárico y los niveles de FSH, estradiol e inhibina B en día 3



**FIGURA 7. Niveles de AMH circulantes en pacientes con tumores de células de la granulosa del ovario. A:** los niveles de AMH se negativizaron en la primera semana luego de la ooforectomía bilateral. **B:** los niveles de AMH se negativizaron luego de la ooforectomía bilateral; una recidiva se detectó por imágenes 40 meses más tarde. El estudio retrospectivo de la AMH en muestras de sangre guardadas detectó un aumento precoz –lo que indica la existencia de la recidiva– a los 22 meses, es decir 18 meses antes que las imágenes. Datos obtenidos de Long y cols. (27).

del ciclo. La AMH alcanza un valor predictivo similar al del recuento folicular por ecografía. Dado que la AMH brinda información tanto de una baja como de una elevada reserva folicular (**FIGURA 6**), los niveles de AMH pueden ser utilizados para predecir qué paciente puede estar en riesgo de desarrollar un síndrome de hiperestimulación ovárica (97), adecuándose así la decisión de realizar o no la estimulación y con qué esquema.

En cambio, cuando se analiza la tasa de nacidos vivos en relación con los niveles basales de AMH en pacientes sometidas a ART, la *performance* es mucho menor, no permitiendo predecir si habrá o no embarazo. Sólo unos pocos trabajos pudieron identificar pacientes con mayor o menor probabilidades de embarazo luego de la fecundación in vitro (95).

La mayoría de estos trabajos han reportado sus resultados indicando si existe o no correlación significativa entre la AMH y 2 o más variables (por ejemplo, n° de ovocitos recuperados, tasa de embarazo, etc.) o bien han utilizado un solo punto de corte para evaluar el valor predictivo de la AMH sérica, lo cual limita su aplicación clínica. En un estudio observacional analítico de 145 parejas realizado recientemente en el Centro Médico Seremas, analizamos el valor de diferentes niveles séricos de AMH medidos antes de realizar procedimientos de ART para predecir el riesgo de cancelación del ciclo de estimulación, las probabilidades de buena respuesta a la estimulación, la calidad ovocitaria y la tasa de embarazo (98).

El riesgo de cancelación del ciclo en pacientes de 25 a 37 años fue del 13% cuando la AMH fue  $\geq 15$

pmol/l (2,10 ng/ml) y se incrementó progresivamente hasta el 40% con AMH  $\leq 3$  pmol/l (0,42 ng/ml). La cancelación del ciclo fue necesaria en aproximadamente 2/3 de las pacientes independientemente de los niveles de FSH previos. Sin embargo, en mujeres con mejores valores de AMH el riesgo de cancelación del ciclo fue menor si la FSH era normal. Todos los valores aumentaron en mujeres mayores de 38 años (**TABLAS II Y III**).

La tasa de buena respuesta a la estimulación, considerada como la obtención de al menos 5 ovocitos en la aspiración, fue prácticamente nula en pacientes con AMH  $\leq 3$  pmol/l (0,42 ng/ml) y se incrementó progresivamente hasta el 73% en pacientes con AMH  $\geq 15$  pmol/l (2,10 ng/ml) y FSH normal. Estas tasas se vieron afectadas por los niveles de FSH antes del procedimiento y por la edad (**TABLAS II Y III**).

Si bien no hubo correlación significativa entre los niveles de AMH y la mayoría de las variables utilizadas para analizar calidad ovocitaria (singamia, clivaje a las 48 horas, embriones multinucleados, implantación), la tasa de embarazo clínico se incrementó moderada pero significativamente (**TABLAS II Y III**).

Estos resultados demuestran la utilidad clínica práctica de la medición de AMH circulante en pacientes individuales susceptible de realizarse procedimientos de ART esencialmente con el objetivo de predecir el riesgo de cancelación del ciclo y las probabilidades de buena respuesta a la estimulación ovárica. Fue interesante ver que la AMH tiene mejor valor predictivo que la FSH y que el recuento folicular por ecografía en pacientes ma-

**TABLA II.** Valor de diferentes niveles de AMH circulante para predecir cancelación del ciclo, buena respuesta a la estimulación ovárica ( $\geq 5$  ovocitos recuperados) y tasa de embarazo clínico en 145 mujeres sometidas a ICSI, de acuerdo con la edad. Datos obtenidos de Brugo Olmedo y cols. (98).

	Ciclos cancelados (%)		Buena respuesta (%)		Tasa de embarazo clínico (%)	
	25-37 años	38-45 años	25-37 años	38-45 años	25-37 años	38-45 años
<b><math>\leq 3</math> pmol/l</b> (0,42 ng/ml)	40	83	4	0	33	25
<b>6 pmol/l</b> (0,84 ng/ml)	25	73	33	9	35	27
<b>9 pmol/l</b> (1,26 ng/ml)	17	44	58	28	38	26
<b>12 pmol/l</b> (1,68 ng/ml)	18	40	62	30	44	31
<b><math>\geq 15</math> pmol/l</b> (2,10 ng/ml)	13	38	73	38	32	42

**TABLA III.** Valor de diferentes niveles de AMH circulante para predecir cancelación del ciclo, buena respuesta a la estimulación ovárica ( $\geq 5$  ovocitos recuperados) y tasa de embarazo clínico en 145 mujeres sometidas a ICSI, de acuerdo con el valor de FSH normal ( $< 10$  UI/l) o alta ( $> 10$  UI/l). Datos obtenidos de Brugo Olmedo y cols. (98).

	Ciclos cancelados (%)		Buena respuesta (%)		Tasa de embarazo clínico (%)	
	FSH Normal	FSH Alta	FSH Normal	FSH Alta	FSH Normal	FSH Alta
<b><math>\leq 3</math> pmol/l</b> (0,42 ng/ml)	67	68	4	0	33	40
<b>6 pmol/l</b> (0,84 ng/ml)	36	58	40	8	35	38
<b>9 pmol/l</b> (1,26 ng/ml)	19	44	64	19	38	50
<b>12 pmol/l</b> (1,68 ng/ml)	18	39	63	22	44	55
<b><math>\geq 15</math> pmol/l</b> (2,10 ng/ml)	14	33	72	42	32	80

iores de 38 años. Sin embargo, deben interpretarse estos resultados con cautela, ya que por el diseño del estudio no puede recomendarse taxativamente que el tratamiento para la infertilidad deba ser interrumpido en caso de hallarse niveles bajos de AMH.

### Conclusiones

Desde hace más de 30 años se conoce que la AMH es una hormona producida no sólo por el testículo, sino también por el ovario, esencialmente por sus folículos pequeños. En la última década, el uso de la AMH se ha afianzado como marcador clínico de la reserva folicular ovárica y puede diagnosticarse con alta confiabilidad la falla ovárica primaria de diversas patologías congénitas y adquiridas, así como el exceso de células foliculares que caracterizan a los tumores de la granulosa del ovario y al síndrome de ovario poliquístico, particularmente la variante con morfología poliquística. Finalmente, la determinación de AMH –que puede realizarse en cualquier momento del ciclo– se ha transformado en un marcador de suma utilidad pronóstica en pacientes susceptibles de realizar tratamientos de reproducción asistida.

**Declaración de conflictos de interés:** los Dres. Rey y Bedecarrás perciben incentivos del CONICET por el desarrollo de un servicio tecnológico de alto nivel (STAN) por el dosaje de AMH.

### Referencias

1. Josso N, Picard JY, Rey R, di Clemente N. Testicular Anti-Müllerian Hormone: History, Genetics, Regulation and Clinical Applications. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;3:347-358.
2. Jost A. Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. *Recent Prog Horm Res.* 1953;8:379-418.
3. Josso N. Professor Alfred Jost: the builder of modern sex differentiation. *Sex Dev.* 2008;2:55-63.
4. Tran D, Meusy-Dessolle N, Josso N. Anti-Müllerian hormone is a functional marker of foetal Sertoli cells. *Nature.* 1977;269:411-412.
5. Picard JY, Tran D, Josso N. Biosynthesis of labelled anti-Müllerian hormone by fetal testes: evidence for the glycoprotein nature of the hormone and for its disulfide-bonded structure. *Mol Cell Endocrinol.* 1978;12:17-30.
6. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, Ninfa EG, Frey AZ, Gash DJ, Chow EP. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell.* 1986;45:685-698.
7. Picard JY, Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-Müllerian hormone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:5464-5468.
8. Knebelmann B, Boussin L, Guerrier D, Legeai L, Kahn A, Josso N, Picard JY. Anti-Müllerian hormone Bruxelles: a nonsense mutation associated with the persistent Müllerian duct syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:3767-3771.
9. Josso N, Belville C, di Clemente N, Picard JY. AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome. *Hum Reprod Update.* 2005;11:351-356.
10. Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and Sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr.* 2010;73:81-92.
11. Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, Pasqualini T, Knoblovits P, Aszpis S, Pacenza N, Stewart-Usher J, Bergadá I, Campo SM. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology.* 2013;1:3-16.
12. Vigier B, Picard JY, Tran D, Legeai L, Josso N. Production of anti-Müllerian hormone: another homology between Sertoli and granulosa cells. *Endocrinology.* 1984;114:1315-1320.
13. Kuirri-Hanninen T, Kallio S, Seuri R, Tyrvaainen E, Liakka A, Tapanainen J, Sankilampi U, Dunkel L. Postnatal Developmental Changes in the Pituitary-Ovarian Axis in Preterm and Term Infant Girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3432-3439.
14. Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Græm N, Müller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3836-3844.
15. Rey R, Sabourin JC, Venara M, Long WQ, Jaubert F, Zeller WP, Duvillard P, Chemes H, Bidart JM. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of Sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum Pathol.* 2000;31:1202-1208.
16. Taieb J, Grynberg M, Pierre A, Arouche N, Massart P, Belville C, Hesters L, Frydman R, Catteau-Jonard S, Fanchin R, Picard JY, Josso N, Rey RA, di Clemente N. Follicle stimulating hormone and its second messenger cyclic adenosine 5'-monophosphate stimulate the transcription of human anti-Müllerian hormone in cultured granulosa cells. *Mol Endocrinol.* 2011;25:645-655.
17. Hagen CP, Sørensen K, Anderson RA, Juul A. Serum levels of antimüllerian hormone in early maturing girls before, during, and after suppression with GnRH agonist. *Fertil Steril.* 2012;98:1326-1330.
18. Grynberg M, Pierre A, Rey RA, Leclerc A, Arouche N, Hesters L, Catteau-Jonard S, Frydman R, Picard JY, Fanchin R, Veitia R, di Clemente N, Taieb J. Differential regulation of ovarian anti-Müllerian hormone (AMH) by estradiol through alpha and beta estrogen receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1649-E1657.
19. di Clemente N, Wilson C, Faure E, Boussin L, Carmillo P, Tizard R, Picard JY, Vigier B, Josso N, Cate R. Cloning, expression, and alternative splicing of the receptor for anti-Müllerian hormone. *Mol Endocrinol.* 1994;8:1006-1020.
20. Baarends WM, Hoogerbrugge JW, Post M, Visser JA, de Rooij DG, Parvinen M, Themmen AP, Grootegoed JA. Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression during postnatal testis development and in the adult testis of the rat. *Endocrinology.* 1995;136:5614-5622.

21. di Clemente N, Ghaffari S, Pepinsky RB, Pieau C, Josso N, Cate RL, Vigier B. A quantitative and interspecific test for biological activity of anti-Müllerian hormone: the fetal ovary aromatase assay. *Development*. 1992;114:721-727.
22. Visser JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol*. 2005;234:81-86.
23. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction*. 2002;124:601-609.
24. Josso N, Legeai L, Forest MG, Chaussain JL, Brauner R. An enzyme linked immunoassay for anti-Müllerian hormone: a new tool for the evaluation of testicular function in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:23-27.
25. Hudson PL, Douglas I, Donahoe PK, Cate RL, Epstein J, Pepinsky RB, MacLaughlin DT. An immunoassay to detect human müllerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:16-22.
26. Baker ML, Metcalfe SA, Hutson JM. Serum levels of müllerian inhibiting substance in boys from birth to 18 years, as determined by enzyme immunoassay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:11-15.
27. Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H, Lhommé C, Picard JY, Bidart JM, Rey R. Detection of minimal levels of serum anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:540-544.
28. Greb RR, Grieshaber K, Gromoll J, Sonntag B, Nieschlag E, Kiesel L, Simoni M. A Common Single Nucleotide Polymorphism in Exon 10 of the Human Follicle Stimulating Hormone Receptor Is a Major Determinant of Length and Hormonal Dynamics of the Menstrual Cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4866-4872.
29. Fréour T, Mirallié S, Bach-Ngohou K, Denis M, Barrière P, Masson D. Measurement of serum Anti-Müllerian Hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: Comparison and relevance in Assisted Reproduction Technology (ART). *Clin Chim Acta*. 2007;375:162-164.
30. Streuli I, Fraisse T, Chapron C, Bijaoui G, Bischof P, de Ziegler D. Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril*. 2009;91:226-230.
31. Kumar A, Kalra B, Patel A, McDavid L, Roudebush WE. Development of a second generation anti-Müllerian hormone (AMH) ELISA. *J Immunol Methods*. 2010;362:51-59.
32. Wallace AM, Faye SA, Fleming R, Nelson SM. A multi-centre evaluation of the new Beckman Coulter anti-Müllerian hormone immunoassay (AMH Gen II). *Ann Clin Biochem*. 2011;48:370-373.
33. Li HW, Ng EH, Wong BP, Anderson RA, Ho PC, Yeung WS. Correlation between three assay systems for anti-Müllerian hormone (AMH) determination. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29:1443-1446.
34. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, Nardo LG, Pemberton PW. Anti-Müllerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod*. 2012;10:3085-3091.
35. Fleming R, Fairbairn C, Blaney C, Lucas D, Gaudoin M. Stability of AMH measurement in blood and avoidance of proteolytic changes. *Reprod Biomed Online*. 2013;26:130-132.
36. Rey R, Lordereau-Richard I, Carel JC, Barbet P, Cate RL, Roger M, Chaussain JL, Josso N. Anti-müllerian hormone and testosterone serum levels are inversely related during normal and precocious pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1220-1226.
37. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, Hasegawa Y, Noto RA, Schoenfeld D, MacLaughlin DT. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:571-576.
38. Cappy H, Pigny P, Leroy-Billiard M, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Falsely elevated serum antimüllerian hormone level in a context of heterophilic interference. *Fertil Steril*. 2013;99:1729-1732.
39. McDade TW, Woodruff TK, Huang YY, Funk WE, Prewitt M, Kondapalli L, Gracia CR. Quantification of anti-Müllerian hormone (AMH) in dried blood spots: validation of a minimally invasive method for assessing ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2012;27:2503-2508.
40. Guibourdenche J, Lucidarme N, Chevenne D, Rigal O, Nicolas M, Luton D, Leger J, Porquet D, Noel M. Anti-Müllerian hormone levels in serum from human fetuses and children: pattern and clinical interest. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;211:55-63.
41. Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P, Andreone L, Ropelato MG, Gottlieb S, Bergadá C, Campo S, Rey RA. Time Course of the Serum Gonadotropin Surge, Inhibins, and Anti-Müllerian Hormone in Normal Newborn Males during the First Month of Life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4092-4098.
42. Hagen CP, Aksglæde L, Sorensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, Holm K, Gravholt CH, Andersson AM, Pedersen AT, Petersen JH, Linneberg A, Kjaergaard S, Juul A. Serum levels of anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5003-5010.
43. Sir-Petermann T, Codner E, Maliqueo M, Echiburú B, Hitschfeld C, Crisosto N, Pérez-Bravo F, Recabarren SE, Cassorla F. Increased Anti-Müllerian Hormone Serum Concentrations in Prepubertal Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3105-3109.
44. Hagen CP, Aksglæde L, Sorensen K, Mouritsen A, Andersson AM, Petersen Jr H, Main KM, Juul A. Individual serum levels of anti-Müllerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. *Hum Reprod*. 2012;27:861-866.
45. Hernandez MI, Martinez-Aguayo A, Cavada G, Pena V, Trejo L, Avila A, Salazar T, Asenjo S, Iñiguez G, Rey R, Mericq V. Accelerated early pubertal progression, ovarian morphology, and ovarian function in prospectively followed low birth weight (LBW) girls. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;in press:1-8.

46. Lie FS, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Roes EM, Peters WH, Hokken-Koelega AC, Fauser BC, Themmen AP, de Jong FH, Schipper I, Laven JS. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4650-4655.
47. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril.* 2002;77:357-362.
48. Laven JSE, Mulders AGMG, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:318-323.
49. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS ONE.* 2011;6:e22024 .
50. Shebl O, Ebner T, Sir A, Schreier-Lechner E, Mayer RB, Tews G, Sommergruber M. Age-related distribution of basal serum AMH level in women of reproductive age and a presumably healthy cohort. *Fertil Steril.* 2011;95:832-834.
51. van Rooij IAJ, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, Fauser BJ, Themmen AP, te Velde ER. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril.* 2005;83:979-987.
52. Rey RA, Lhommé C, Marcillac I, Lahlou N, Duvillard P, Josso N, Bidart JM. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:958-965.
53. Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH, Pinborg A, Larsen EC, Andersen AN. Ovarian Antral Follicle Subclasses and Anti-Müllerian Hormone During Normal Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1602-1611.
54. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, Randolph JF, Jr. Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3478-3483.
55. van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen AP, de Jong FH, Peeters PH, van der Schouw YT, Broekmans FJ. Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2129-2134.
56. Broer SL, Eijkemans MJC, Scheffer GJ, van Rooij IAJ, de Vet A, Themmen APN, Laven JSE, de Jong FH, te Velde ER, Fauser BC, Broekmans FJM. Anti-Müllerian Hormone Predicts Menopause: A Long-Term Follow-Up Study in Normoovulatory Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2532-2539.
57. Bungum L, Jacobsson AK, Rosen F, Becker C, Yding AC, Guner N, Giwercman A. Circadian variation in concentration of anti-Müllerian hormone in regularly menstruating females: relation to age, gonadotrophin and sex steroid levels. *Hum Reprod.* 2011;26:678-684.
58. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2006;21:3103-3107.
59. Hehenkamp WJK, Looman CWN, Themmen APN, de Jong FH, te Velde ER, Broekmans FJM. Anti-Müllerian Hormone Levels in the Spontaneous Menstrual Cycle Do Not Show Substantial Fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4057-4063.
60. Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril.* 2008;90:395-400.
61. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod.* 2005;20:923-927.
62. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum Müllerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril.* 2000;73:859-861.
63. Wunder DM, Bersinger NA, Yared M, Kretschmer R, Birkhauser MH. Statistically significant changes of anti-müllerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women. *Fertil Steril.* 2008;89:927-933.
64. Sowers M, McConnell D, Gast K, Zheng H, Nan B, McCarthy JD, Randolph JF. Anti-Müllerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril.* 2010;94:1482-1486.
65. Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, Wijdeveld ME, van Disseldorp J, van Dulmen-den Broeder E, Lambalk CB. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a reanalysis. *Reprod Biomed Online.* 2012;24:664-669.
66. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril.* 2011;95:170-175.
67. Kottler ML, Richard N, Chabre O, Alain S, Young J. FSHbeta gene mutation in a female with delayed puberty and hypogonadism: response to recombinant human FSH. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47:S55-S58 .
68. Li HWR, Anderson RA, Yeung WSB, Ho PC, Ng EHY. Evaluation of serum antimüllerian hormone and inhibin B concentrations in the differential diagnosis of secondary oligoamenorrhoea. *Fertil Steril.* 2011;96:774-779.
69. Sonmezer M, Ozmen B, Atabekoglu CS, Papuccu EG, Ozkavukcu S, Berker B, Pabuccu R. Serum anti-Müllerian hormone levels correlate with ovarian response in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29:597-602.
70. Ropelato MG, Escobar ME, Gottlieb S, Bergadá C. Gonadotropin secretion in prepubertal normal and agonadal children evaluated by ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assays. *Horm Res.* 1997;48:164-172.
71. Spencer JB, Badik JR, Ryan EL, Gleason TJ, Broadaway KA, Epstein MP, Fridovich-Keil JL. Modifiers of Ovarian Function in Girls and Women With Classic Galactosemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1257-E1265 .

72. La MA, Brozzetti A, Sighinolfi G, Marzotti S, Volpe A, Falorni A. Primary ovarian insufficiency: autoimmune causes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22:277-282.
73. Marder W, McCune WJ, Wang L, Wing JJ, Fisseha S, McConnell DS, Christman GM, Somers EC. Adjuvant GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:624-627.
74. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online.* 2010;20:280-285.
75. Oktay K, Oktem O, Reh A, Vahdat L. Measuring the Impact of Chemotherapy on Fertility in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4044-4046.
76. Lutchman SK, Muttukrishna S, Stein RC, McGarrigle HH, Patel A, Parikh B, Groome NP, Davies MC, Chatterjee R. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer.* 2007;96:1808-1816.
77. Anders C, Marcom PK, Peterson B, Gu L, Unruh S, Welch R, Lyons P, Kimmick G, Shaw H, Snyder S, Antenos M, Woodruff T, Blackwell K. A pilot study of predictive markers of chemotherapy-related amenorrhea among premenopausal women with early stage breast cancer. *Cancer Invest.* 2008;26:286-295.
78. Brougham MFH, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WH. Anti-Müllerian Hormone Is a Marker of Gonadotoxicity in Pre- and Postpubertal Girls Treated for Cancer: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2059-2067.
79. Morse H, Elfving M, Lindgren A, Wolner-Hanssen P, Andersen CY, Ora I. Acute onset of ovarian dysfunction in young females after start of cancer treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:676-681.
80. Lie Fong S, Lugtenburg PJ, Schipper I, Themmen APN, de Jong FH, Sonneveld P, Laven JSE. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. *Hum Reprod.* 2008;23:674-678.
81. Bath LE, Wallace WHB, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod.* 2003;18:2368-2374.
82. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, Schiff E, Dor J. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2005;353:318-321.
83. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Yemini Z, Dor J. Monitoring the ovaries after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: endocrine studies, in vitro fertilization cycles, and live birth. *Fertil Steril.* 2007;87:418.
84. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum Anti-Müllerian Hormone as a Surrogate for Antral Follicle Count for Definition of the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:941-945.
85. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Müllerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? *Hum Reprod.* 2012;27:2494-2502.
86. Fallat ME, Siow Y, Marra M, Cook C, Carrillo A. Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril.* 1997;67:962-965.
87. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril.* 2002;77:141-146.
88. La Marca A, Pati M, Orvieto R, Stabile G, Carducci Arsenio A, Volpe A. Serum anti-müllerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril.* 2006;85:1547-1549.
89. Siow Y, Kives S, Hertweck P, Perlman S, Fallat ME. Serum müllerian-inhibiting substance levels in adolescent girls with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;84:938-944.
90. Crisosto N, Codner E, Maliqueo M, Echiburú B, Sanchez F, Cassorla F, Sir-Petermann T. Anti-Müllerian hormone levels in peripubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2739-2743.
91. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update.* 2004;10:107-117.
92. Codner E, Iñiguez G, Villarroel C, López P, Soto N, Sir-Petermann T, Cassorla F, Rey RA. Hormonal profile in women with polycystic ovarian syndrome with or without type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4742-4746.
93. Soto N, Iñiguez G, Lopez P, Larenas G, Mujica V, Rey RA, Codner E. Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus. *Hum Reprod.* 2009;24:2838-2844.
94. Codner E, Iñiguez G, Hernández MI, López P, Rhumie HK, Villarroel C, Rey RA. Elevated Anti-Müllerian Hormone (AMH) and Inhibin B levels in Prepubertal Girls with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Endocrinol.* 2011;74:73-78.
95. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, Stabile G, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update.* 2010;16:113-130.
96. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril.* 2009;91:705-714.
97. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2009;92:1586-1593.



98. Brugo Olmedo S, De Vicentiis S, De Martino E, Bedecarrás P, Blanco AM, Freire AV, Buffone M, Rey RA. Prediction of reproductive outcomes according to different serum anti-Müllerian hormone levels in females undergoing intracytoplasmic sperm injection. PLoS ONE. 2013;DOI: 10.1371/journal.pone.0075685.
99. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969;44:291-303.
100. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970;45:13-23.

Actualización

## Manejo de los nódulos y cáncer de tiroides en el embarazo

### *Management of nodule and thyroid cancer in pregnancy*

María Kenny y Elisa Sánchez

Residentes de tercer año de Endocrinología

Servicio de Endocrinología Hospital Churruca-Visca, CABA, Argentina

Dirección postal: Anchorena 1440, 10° A, CABA; Charcas 1425, 6° A, CABA

maria\_kenny8@hotmail.com; elisa\_sanchez82@hotmail.com

### Resumen

El manejo de los nódulos y el cáncer de tiroides diagnosticados durante el embarazo puede afectar tanto a la madre como a su feto, por lo tanto, estos casos requieren una consideración especial para garantizar los mejores resultados generales.

Aproximadamente el 10% de las embarazadas presenta enfermedad nodular clínicamente evidente.

Cuando un nódulo tiroideo se descubre durante el embarazo, es importante descartar malignidad. La ecografía tiroidea y cervical junto con la punción aspiración con aguja fina (PAAF) es una herramienta de gran utilidad para su estudio.

La conducta terapéutica estará determinada por el tamaño, los síntomas locales, los niveles hormonales y, fundamentalmente, por los hallazgos citológicos de la PAAF.

Se ha demostrado que las pacientes embarazadas con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides no presentan mayor tasa de recurrencia, incidencia de metástasis a distancia o mayor morbimortalidad materna o fetal en comparación con mujeres no embarazadas con igual diagnóstico. De igual modo, el embarazo no aumenta el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de tiroides.

**Palabras clave:** embarazo, nódulo tiroideo, cáncer de tiroides.

### Abstract

*The management of thyroid nodules and cancer during pregnancy concerns both mother and child. Both of them require special care in order to achieve the best general results. Approximately 10% of pregnant women have got clinically evident nodular disease. When a thyroid nodule is diagnosed during pregnancy is very important to discard malignant disease. Cervical and thyroid ultrasound plus fine needle aspiration biopsy are very useful methods for their study. The treatment will*

*depend on the size, local symptoms, hormonal levels and fine needle aspiration biopsy results. It has been demonstrated that pregnant women with diagnosis of thyroid cancer do not have higher recurrence rate, nor more incidence of distant metastasis or higher fetal/maternal morbimortality, in comparison with not pregnant women with the same diagnosis. Nevertheless, pregnancy does not increase women's risk to develop thyroid cancer.*

**Key words:** pregnancy, thyroid nodule, thyroid cancer.

### Introducción

Con elevada frecuencia, los nódulos tiroideos y el cáncer de tiroides se diagnostican en mujeres durante o alrededor del momento del embarazo, lo que plantea importantes dilemas de diagnóstico y terapéutica cuando se consideran los mejores intereses tanto de la madre como del niño, en cuanto a su desarrollo. El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es aproximadamente 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres, con un pico de aparición en los años reproductivos de la mujer. El manejo de los nódulos tiroideos y el cáncer de tiroides diagnosticados durante el embarazo se refiere tanto a la madre afectada como a su feto, por lo tanto, estos casos requieren una consideración especial para garantizar los mejores resultados generales (1).

La prevalencia de nódulos tiroideos en la población general depende del método con el que se evalúe, por palpación está descrita entre el 4-10% y por estudios ecográficos, puede ser del 67% (2). Aproximadamente el 10% de las embarazadas presenta enfermedad nodular clínicamente evidente (3). Distintos reportes han informado que existe un aumento del 10-20% en la incidencia de nódulos tiroideos, sin mayor evidencia de malignidad. Este aumento en la incidencia de los nódulos tiroideos podría corresponder a una mayor atención médica durante el embarazo (4). También se ha observado

durante la gestación o en el posparto inmediato aumento del tamaño de nódulos preexistentes y esto puede ser explicado por el mayor estímulo al que se ve sometida la tiroides en esta etapa ante el balance negativo del yodo y el efecto tiroestimulante de la gonadotropina coriónica humana (hCG), entre otros (5,6).

Cuando un nódulo tiroideo se descubre durante el embarazo, es importante evaluar para descartar malignidad: la presencia de síntomas compresivos, crecimiento nodular acelerado, antecedentes de radiación de cabeza y cuello e historia familiar de cáncer de tiroides (7).

### **Estudio de los nódulos tiroideos en el embarazo**

La diferencia del estudio de los nódulos con pacientes no embarazadas radica en que no puede utilizarse yodo radiactivo y, por lo tanto, no podemos realizar centellogramas tiroideos. La ecografía tiroidea y cervical es una herramienta de gran utilidad para su estudio ya que hace diagnóstico diferencial con otras masas en cuello, permite saber si éste es sólido o quístico, detecta la presencia de otros nódulos no palpables, así como también nos permite observar ciertas características ecográficas como la ecogenicidad, la presencia de calcificaciones, la falta de halo y la vascularización del nódulo que puede orientarnos hacia la naturaleza de éste. Ya que una imagen en la tiroides hipoecóica, con bordes irregulares, sin halo que presente calcificaciones internas y aumento del flujo central tiene más probabilidades de ser un carcinoma, éste debe descartarse con la realización de la punción biopsia con aguja fina (PAAF)(8). Sin embargo, si un nódulo sospechoso se detecta al final del embarazo, la PAAF podría retrasarse hasta después del parto (1).

La genética molecular puede aumentar la sensibilidad de la PAAF con la utilización en la detección del panel de mutaciones: RET/PTC, RAS, BRAF, Pax8/PPAR $\gamma$  (9).

Deben realizarse dosajes hormonales a toda embarazada con nódulo tiroideo (TSH, T4 libre y anticuerpos) y deben ser interpretados en función de la edad gestacional (1,8).

### **Tratamiento del nódulo tiroideo en el embarazo**

La conducta terapéutica estará determinada por el tamaño, los síntomas locales, los dosajes hormonales y, fundamentalmente, por los hallazgos citológicos de la punción biopsia con aguja fina (10,11). Ésta, según los distintos autores, puede realizarse en cualquier momento del embarazo (12). En este punto hay que hacer algunas consideraciones, si se detecta en el primer o segundo trimestre, la mayoría está de acuerdo en realizar la PAAF; en cambio, si el nódulo es descubierto en el último trimestre del embarazo, puede posponerse para luego del parto, según algunos autores, o realizarse para tener diagnóstico y tomar decisiones en el posparto inmediato.

Según la *Endocrine Society*, debe realizarse la PAAF bajo control ecográfico a todo nódulo mayor a 1 cm hallado durante el embarazo. Para la Asociación Estadounidense de Tiroides, la PAAF puede postergarse hasta después del parto en pacientes eutiroides o hipotiroideas y en aquellas con TSH inhibidas luego del primer trimestre, para realizar un centellograma y descartar la autonomía del nódulo (nódulo tóxico) (10,11). La Asociación Estadounidense de Tiroides recomienda, además, realizar PAAF en todo nódulo menor a 1 cm con características ecográficas sospechosas de malignidad o si la paciente presenta historia familiar de cáncer de tiroides (1).

El tratamiento del nódulo tiroideo dependerá de la citología, del tamaño nodular, del crecimiento durante el embarazo y del momento del hallazgo del nódulo.

Si la citología es benigna y el nódulo presenta crecimiento durante el embarazo, lo que sucede en el 15% de los casos, se recomienda nueva punción. De no evidenciarse crecimiento significativo ni síntomas locales importantes, puede optarse por una conducta expectante.

Si la citología es indeterminada y el nódulo es detectado en el primer trimestre o al comienzo del segundo con crecimiento demostrable, puede iniciarse el tratamiento quirúrgico antes que finalice el segundo trimestre (13).

Si la citología es compatible con carcinoma diferenciado de tiroides y éste es detectado en el primer trimestre o al inicio del segundo, es aconsejable realizar su monitoreo por ecografía y si crece antes de la semana 24 del embarazo, realizar la cirugía durante el segundo trimestre (14). Si éste se diagnostica en la segunda mitad del embarazo o permanece estable, puede posponerse la cirugía para el posparto (13). Cuando la tiroidectomía se lleva a cabo en el tercer trimestre, puede precipitar el trabajo de parto (1).

Los riesgos específicos de la tiroidectomía que pueden afectar negativamente el embarazo incluyen: dificultad en la resección de la glándula tiroides debido al aumento de su tamaño durante el embarazo, hipotiroidismo materno luego de la cirugía, hipocalcemia materna transitoria o permanente causada por el daño en las glándulas paratiroides (1).

Se ha demostrado que las pacientes embarazadas con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides no presentan mayor tasa de recurrencia, incidencia de metástasis a distancia o mayor morbimortalidad materna o fetal en comparación con mujeres no embarazadas con igual diagnóstico. En el mismo sentido, el embarazo no aumenta el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de tiroides (1,15,16).

La radioablación con yodo 131 se indica a menudo luego de la tiroidectomía total en pacientes con cán-



# IX CONGRESO ARGENTINO DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA

VIII ENCUENTRO LATINOAMERICANO DE  
ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA

**“LA MUJER CONTEMPORANEA Y SU INFLUENCIA CON EL MEDIO,  
EN LA ARGENTINA Y EN EL MUNDO”**

27, 28 Y 29 DE ABRIL DE 2014  
PANAMERICANO HOTEL  
CARLOS PELLEGRINI 551, BUENOS AIRES-ARGENTINA

## MODALIDAD

- CONFERENCIAS - SIMPOSIOS - TALLERES INTERACTIVOS - PRESENTACION DE TRABAJOS CIENTIFICOS

## TEMARIO

- ANTICONCEPCIÓN. NUEVOS HORIZONTES
- CLIMATERIO: TERAPIA HORMONAL
- OSTEOPATÍAS METABÓLICAS: NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS
- SINDROME METABÓLICO: FACTORES DE RIESGO. PREVALENCIA EN LA MUJER JOVEN
- HIPERANDROGENISMO DE DIVERSAS ETIOLOGÍAS
- ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS EN LA MUJER JOVEN
- DISRUPTORES ENDÓCRINOS Y SU IMPACTO REPRODUCTIVO EN EL HOMBRE Y EN LA MUJER
- TRASTORNOS REPRODUCTIVOS EN LAS DISTINTAS ENDOCRINOPATÍAS
- TRASTORNOS DEL ÁNIMO EN LAS ENDOCRINOPATÍAS PREVALENTES
- PSICOFÁRMACOS: NUEVOS AGENTES TERAPÉUTICOS
- OBESIDAD. IMPLICANCIAS EN LA CALIDAD DE VIDA. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS
- MANEJO DEL EMBARAZO EN LAS ENDOCRINOPATÍAS
- VITAMINA “D3”. BENEFICIOS ÓSEOS Y EXTRA ÓSEOS
- ENDOMETRIOSIS: TRATAMIENTO MÉDICO Y/O QUIRÚRGICO
- SUEÑO Y CRONOBIOLOGÍA. RITMOS BIOLÓGICOS. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
- ENDOCRINOPATÍAS PREVALENTES Y EJE REPRODUCTIVO
- NUEVOS MARCADORES TUMORALES

## INVITADOS EXTRANJEROS

DR. RICHARD LEGRO (U.S.A.) DRA. SARAH BERGA (U.S.A) DR. ENRICO CARMINA (ITALIA)  
DR. ARNALDO PORCILE (CHILE) DRA. TERESA SIR PETERMANN (CHILE) DR. LUIS BAHMONDES (BRASIL)  
DR. SERGIO BRANTES (CHILE) FANNY CORRALES (PARAGUAY) MIGUEL RUOTI (PARAGUAY)

CURSO PRECONGRESO: ALGORRITMOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

**INFORMES E INSCRIPCIÓN:** [SAEGRE@SAEGRE.ORG.AR](mailto:SAEGRE@SAEGRE.ORG.AR); [SAEGRE@ARNETBIZ.COM.AR](mailto:SAEGRE@ARNETBIZ.COM.AR)

**TELÉFONO:** 054-11 4961 0290 O 3859.

**HORARIO DE ATENCIÓN** LUNES A VIERNES DE 11.30 A 17.30 HS.

**[WWW.SAEGRE.ORG.AR](http://WWW.SAEGRE.ORG.AR)**

# damsella

Drospirenona 3 mg  
Etinilestradiol 0.02 mg

El anticonceptivo a su medida



#### PRESENTACION:

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

- Alta efectividad anticonceptiva.<sup>1</sup>
- Adecuado control de ciclo.<sup>1</sup>
- Excelente perfil de seguridad.<sup>1</sup>
- Aprobado para el tratamiento del Síndrome Disfórico Premenstrual y el tratamiento del acné.<sup>2</sup>

#### Referencias:

1. Damsella (3 mg of drospirenone and 0.02 mg of ethinylestradiol) combination oral contraceptive containing 28 tablets containing 24 mg of drospirenone and 0.02 mg of ethinylestradiol. Gador S.A. 2004. 10-119-119.

2. Propósito Damsella®. Revista ginecología y obstetricia, Jun. 2011.



**IOMA**  
Instituto de Obra Médica Argentina

LINEA MUJER  
  
Gador

Gador   
Al Cuidado de la Vida  
<http://www.gador.com.ar>

# April<sup>®</sup>28

Levonorgestrel 0,100 mg

Etinilestradiol 0,020 mg

**21+7** 21 COMPRIMIDOS ACTIVOS  
CON LEVONORGESTREL 0,1 MG  
+ 0,02 MG DE ETINILESTRADIOL  
+ 7 COMPRIMIDOS INACTIVOS



Para mujeres que prefieren  
la toma ininterrumpida  
de sus comprimidos.

**NATURALMENTE ANTICONCEPTIVA**

Ahora con 28 comprimidos

MICRODOSIS BALANCEADA  
**0.1/0.02**

**April<sup>®</sup>28**

Levonorgestrel 0,100 mg  
Etinilestradiol 0,020 mg



Envase con 28  
comprimidos recubiertos.



Envase con  
21 comprimidos recubiertos.

**April<sup>®</sup>**

Levonorgestrel  
Etinilestradiol



Al Cuidado de la Vida

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



zoely®  
acetato de nomegestrol/estradiol  
2.5 mg/1.5 mg en tabletas

ZOELY® – la píldora hecha de una combinación innovadora de hormonas – está acá.



**Una combinación innovadora de dosis bajas de hormonas que trabajan juntas de manera única.**

**Cada píldora activa es una combinación de:**

- Acetato de nomegestrol, un progestágeno altamente selectivo derivado de la progesterona.<sup>1</sup>
- 17β-estradiol, estructuralmente idéntico al estrógeno endógeno.<sup>1</sup>

**ZOELY cuenta con eficacia demostrada.<sup>1</sup>**

- Eficacia mayor al 99 %.<sup>1</sup>
- Dosificación óptima 24/4.<sup>1,2</sup>

**Los períodos menstruales son cortos y tolerables con ZOELY. <sup>1,3,4</sup>**

- La incidencia de sangrado fue similar al observado con 30 mcg de drospirenona/etinilestradiol (DRSP/EE).

**En estudios clínicos con ZOELY, la mayoría de las mujeres tuvieron un impacto neutral en cuanto al acné y el peso. <sup>1,3,5</sup>**

- 90 % de las mujeres que tomaron ZOELY en un estudio clínico no reportaron cambio alguno (74 %) o mejoría (16 %) en el acné.
- El acné se reportó como un evento adverso preguntado expresamente en el 15 % de las pacientes.
- En estudios clínicos, el 2.4 de las mujeres reportó una disminución de peso, el 9.9 % reportó incremento de peso; el 87.7 % no reportó incremento ni disminución de peso.

**ZOELY, la píldora hecha para ella.**

Referencias: 1. Datos en archivo, MSD. 2. Christin-Maitre S, Serfaty D, Chabbert-Buffet N, Ochsenbein E, Chassard D, Thomas J-L. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, nomegestrol acetate and 17β-estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study. Hum Reprod. 2011;26(6):1338-1347. 3. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E, Taneepanichskul S, Mellis GB, Sundström-Poromaa I, Korver T. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-estradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2011; Early Online, 1-14. 4. Datos disponibles por parte de MSD, Professional Services-DAP, WP1-27, PO Box 4, West Point, PA 19486-0000. Please specify information packet WOMN-1014976-0000 10/11. 5. Datos en archivo, MSD.



D.R. © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Cazadores de Coquimbo 2857, piso 4 (B1605AZE) Munro - Vicente López - Provincia de Bs. As. Todos los derechos reservados. Prohibida su reproducción parcial o total.  
02-2014 WOMN-1068978-0000  
Zoely es marca registrada de N. V. Organon.

# INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

ZOELY®

ACETATO DE NOMEGESTROL 2.5 mg / ESTRADIOL 1.5 mg

Comprimidos Recubiertos

zoely®  
acetato de nomegestrol/estradiol  
2.5 mg/1.5 mg en tabletas

INDUSTRIA IRLANDESA

VENTA BAJO RECETA

## FÓRMULA

Núcleo del comprimido		
Ingredientes activos	CANTIDADES	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Acetato de Nomegestrol	2.50 mg	-
Estradiol (como hemihidrato)	1.55 mg*	-
Excipientes		
Celulosa microcristalina	14.00 mg*	14.00 mg*
Crospovidona	2.40 mg*	2.40 mg*
Talco	0.70 mg*	0.70 mg*
Estearato de magnesio	0.70 mg*	0.70 mg*
Silice coloidal anhidra	0.44 mg*	0.44 mg*
Lactosa monohidrato	57.71 mg*	61.76 mg*
Recubierta del comprimido		
Ingredientes	CANTIDADES	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Polivinil alcohol	0.64 mg	0.96 mg
Dióxido de Titanio	0.40 mg	0.58 mg
Macrogol/PEG 3350	0.32 mg	0.48 mg
Talco	0.24 mg	0.36 mg
Óxido férrico amarillo	-	0.016 mg
Óxido férrico negro*	-	0.00024 mg

\*Equivalente a 1.50 mg de estradiol

## ACCIÓN TERAPÉUTICA/ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio. Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del aparato genital, progestágenos y estrógenos, asociaciones fijas, código ATC: G03AA14.

## PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

El acetato de nomegestrol es un progestágeno altamente selectivo, derivado de la progesterona, hormona esteroidea presente en la naturaleza. El acetato de nomegestrol tiene una fuerte afinidad por el receptor de la progesterona humana y una actividad antigonadotrópica, una actividad antiestrogénica, mediada por los receptores de la progesterona, una actividad antiandrogénica moderada, y está desprovisto de actividad estrógena, androgénica, glucocorticoide o mineralocorticoide.

El estrógeno que contiene Zoely es 17β-estradiol, un estrógeno natural idéntico al 17β-estradiol humano endógeno. El efecto anticonceptivo de Zoely se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los cuales son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervicouterina.

En dos estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos, de eficacia y seguridad, más de 3.200 mujeres han recibido tratamiento durante un periodo de hasta 13 ciclos consecutivos con Zoely, y más de 1.000 mujeres han recibido 3 mg de drospirenona y 30 µg de etinilestradiol (pauta de 21/7).

En el grupo tratado con Zoely, el 15,4% de las mujeres manifestaron acné (en comparación con el 7,9% en el grupo de comparación), el 8,6% de las mujeres manifestaron aumento de peso (en comparación con el 5,7% en el grupo de comparación) y el 10,5% de las mujeres manifestaron metrorragia de privación anormal (predominantemente, ausencia, en comparación con el 0,5% en el grupo de comparación).

En el estudio clínico realizado con Zoely en la Unión Europea, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años:

Fracaso del método: 0,40 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 1,03)

Fracaso del método y de la usuaria: 0,38 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,97)

En el estudio clínico realizado con Zoely en Estados Unidos, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años:

Fracaso del método: 1,22 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,18)

Fracaso del método y de la usuaria: 1,16 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,08)

En un estudio clínico aleatorizado y abierto, 32 mujeres recibieron tratamiento durante seis ciclos con Zoely.

Después de interrumpir la administración de Zoely, se observó una vuelta a la ovulación en los primeros 28 días después de la toma del último comprimido en el 79% de las mujeres.

En un estudio clínico se investigó la histología endometrial en un subgrupo de mujeres (n = 32), después de 13 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales.

## Población pediátrica

No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. Los datos farmacocinéticos disponibles se describen en Propiedades Farmacocinéticas.

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Acetato de nomegestrol

Absorción

El acetato de nomegestrol administrado por vía oral se absorbe rápidamente.

Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 7 ng/mL, dos horas después de la administración de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de nomegestrol después de una dosis única es del 63%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad de acetato de nomegestrol.

## Distribución

El acetato de nomegestrol se une en gran cantidad a la albúmina (97 al 98%), pero no se une a la globulina de unión de la hormona sexual (SHBG) ni a la globulina de unión a los corticoides (CBG).

El volumen de distribución aparente de acetato de nomegestrol en estado estacionario es de 1.645 ± 576 L.

## Biotransformación

El acetato de nomegestrol es metabolizado a varios metabolitos hidroxilados inactivos por las enzimas del citocromo P450 del hígado, principalmente CYP3A4 y CYP3A5, con una posible contribución del CYP2C19 y el CYP2C8. El acetato de nomegestrol y sus metabolitos hidroxilados sufren un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados glucurónico y sulfato. La depuración aparente en el estado estacionario es de 26 L/h.

## Eliminación

La semivida de eliminación (t) es de 46 h (límites: 28 y 83 h) en el estado estacionario. No se determinó la semivida de eliminación de los metabolitos.

El acetato de nomegestrol se excreta por la orina y las heces. Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta por la orina y las heces al cabo de cuatro días. La excreción de acetato de nomegestrol fue casi completa después de diez días y las cantidades excretadas fueron más altas en las heces que en la orina.

## Linealidad

Se observó linealidad de la dosis en el intervalo de 0,625 a 5 mg (evaluado en mujeres fértiles y posmenopáusicas). Condiciones en el estado estacionario

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol no están influenciadas por la SHBG.

El estado estacionario se alcanza después de cinco días. Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 12 ng/mL, 1,5 horas después de la administración. Las concentraciones promedio en el plasma, en el estado estacionario, son de 4 ng/mL.

## Interacciones entre fármacos

El acetato de nomegestrol no causa, in vitro, ninguna inducción o inhibición notoria de ninguna enzima del citocromo P450 y no tiene ninguna interacción clínicamente relevante con el transportador P-gp.

Estradiol

Absorción

El estradiol sufre un efecto de primer paso considerable después de la administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 1%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad del estradiol.

## Distribución

La distribución del estradiol exógeno y endógeno es similar. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por el organismo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos destinatarios de las hormonas sexuales. El estradiol circula en la sangre unido a la SHBG

(37%) y a la albúmina (61%), mientras que sólo aproximadamente del 1 al 2% no está unido.

## Biotransformación

El estradiol exógeno administrado por vía oral es metabolizado extensamente. El metabolismo del estradiol exógeno y endógeno es similar. El estradiol se transforma rápidamente en el intestino y el hígado en varios metabolitos, principalmente estrona, que posteriormente se conjugan y se someten a la circulación enterohepática. Hay un equilibrio dinámico entre el estradiol, la estrona y el sulfato de estrona, debido a diversas actividades enzimáticas, incluidas las deshidrogenasas de estradiol, las sulfotransferasas y las arilsulfatasas. En la oxidación de la estrona y el estradiol intervienen las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extrahepático), CYP3A4, CYP3A5, y CYP1B1 y CYP2C9.

## Eliminación

El estradiol se depura rápidamente de la circulación. Debido al metabolismo y a la circulación enterohepática, hay presencia de una gran acumulación circulante de sulfatos y glucurónidos de estrógeno. Esto resulta en una semivida de eliminación, corregida según los valores iniciales, muy variable del estradiol, que se calcula que es de 3,6 ± 1,5 h, después de la administración por vía intravenosa.

## Condiciones en el estado estacionario

Las concentraciones séricas máximas de estradiol son de aproximadamente 90 pg/mL y se alcanzan seis horas después de la administración de una dosis. La concentración sérica promedio es de 50 pg/mL y estas concentraciones de estradiol corresponden a las fases temprana y tardía del ciclo menstrual de una mujer.

## Poblaciones especiales

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol (objetivo principal) después de una dosis única de Zoely en adolescentes posmenáuricas sanas y en pacientes adultas fueron similares. Sin embargo, después de recibir una dosis única, en cuanto al componente de estradiol (objetivo secundario), la



exposición fue un 36% más baja en las adolescentes, en comparación con las mujeres adultas. Se desconoce la pertinencia clínica de este resultado.

#### Efecto de la insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de Zoely.

#### Efecto de la insuficiencia hepática

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de Zoely. Sin embargo, es posible que las hormonas esteroideas sean metabolizadas deficientemente en las mujeres con insuficiencia hepática.

#### Grupos étnicos

No se realizaron estudios formales para evaluar las características farmacocinéticas en los grupos étnicos.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con dosis repetidas con estradiol, acetato de nomegestrol o la asociación de ambos han indicado unos efectos estrogénicos y gestágenos esperados.

Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con la asociación han demostrado una fototoxicidad que es compatible con la exposición al estradiol.

No se realizaron estudios de genotoxicidad y carcinogénesis con la asociación. El acetato de nomegestrol no es genotóxico.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroideos sexuales pueden favorecer el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

#### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticoncepción hormonal.

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

##### Posología

Un comprimido debe tomarse a diario, durante 28 días consecutivos. Cada envase comienza con 24 comprimidos blancos activos, seguidos de cuatro comprimidos amarillos de placebo. Inmediatamente después de terminar el envase, se comienza con el envase siguiente, sin interrupción de la toma diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de la metrorragia de privación. La metrorragia de privación retrada comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido blanco y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase. Ver "Control del ciclo" en Advertencias y precauciones especiales de empleo.

##### Poblaciones especiales

###### Disfunción renal

Aunque no se dispone de datos en los pacientes con disfunción renal, es poco probable que esta afección afecte a la eliminación del acetato de nomegestrol y del estradiol.

###### Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el metabolismo de las hormonas esteroideas podría estar alterado en los pacientes con una hepatopatía grave, el uso de Zoely en estas mujeres no está indicado en la medida en que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver Contraindicaciones).

##### Forma de administración

Vía oral.

##### Cómo tomar Zoely

Los comprimidos deben tomarse todos los días, aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas. Los comprimidos deben tomarse con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blister. Se proporcionan adhesivos marcados con los siete días de la semana. La usuaria debe elegir el adhesivo que empiece por el día en que comience a tomar los comprimidos y pegaría en el blister.

##### Cómo empezar Zoely

Sin uso de anticonceptivos hormonales anteriormente (en el último mes)

Los comprimidos se empezarán a tomar el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la metrorragia). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

##### Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debería empezar a tomar Zoely preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior, o a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior. En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debería empezar a tomar Zoely preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar.

##### Cambio de un método sólo con progestágeno (minipíldora, implante, inyectable) o de un sistema intrauterino (Intra Uterine System, IUS) medicado con hormona

La mujer puede cambiar cualquier día de la minipíldora y Zoely debe empezarse al siguiente día. Un implante o un sistema intrauterino puede extraerse cualquier día, y Zoely debe comenzarse en el día de su extracción. Si se cambia desde un inyectable, Zoely debe comenzarse en el día en que debiera administrarse la siguiente inyección. En todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método de barrera hasta que haya terminado de tomar ininterrumpidamente los comprimidos blancos activos durante siete días.

##### Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre

La mujer puede comenzar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

##### Después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre

Se debe recomendar a la mujer que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, debe aconsejarse que utilice, además, un método de barrera hasta que haya completado siete días de toma ininterrumpida del comprimido blanco activo.

No obstante, si ha tenido ya relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primera menstruación. Para las mujeres que están lactando, ver sección "Fertilidad, Embarazo y Lactancia".

##### Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Las siguientes recomendaciones sólo se refieren a comprimidos blancos activos olvidados:

Si han transcurrido menos de 12 horas desde que la mujer olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva no está reducida. La mujer deberá tomar el comprimido apenas lo recuerde y, luego, continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual.

Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con los comprimidos olvidados puede guiarse por las siguientes dos normas básicas:

- Se requiere la toma ininterrumpida de "comprimido blanco activo" durante siete días para conseguir la supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.
- Cuanto más "comprimidos blancos activos" se olvidan y cuanto más cerca se esté de la fase de los cuatro comprimidos amarillos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

##### Día 1 a 7

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando los comprimidos a la hora habitual.

Además, los siete días siguientes, debe utilizarse un método de barrera, por ejemplo, un preservativo. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los siete días anteriores, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

Cuanto más "comprimidos blancos activos" se olvide tomar y cuanto más próximos estén los comprimidos olvidados a los cuatro comprimidos amarillos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

##### Día 8 a 17

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando los comprimidos a la hora habitual.

Siempre que la mujer haya tomado correctamente los comprimidos en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales durante siete días.

##### Día 18 a 24

El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la próxima fase de comprimidos de placebo. Sin embargo, al ajustar el calendario de toma de comprimidos, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, al cumplir cualquiera de las dos siguientes opciones, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que, en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, la mujer haya tomado correctamente todos los comprimidos. En caso contrario, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones adicionales también para los siete días siguientes.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos se hayan acabado. Los cuatro comprimidos de placebo de la última fila deben desecharse. El siguiente envase de blister debe iniciarse de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga una metrorragia de privación hasta el fin de la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero puede sufrir oligometrorragia o metrorragia intermenstrual en los días que toma los comprimidos.

2. También se puede aconsejar a la mujer que interrumpa la toma de comprimidos activos del envase blister actual. Seguidamente, deberá tomar comprimidos de placebo de la última fila durante un período de hasta cuatro días, incluidos los días en que se ha olvidado de tomar los comprimidos; posteriormente, debe seguir con el siguiente envase blister.

Si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y, posteriormente, no presenta una metrorragia de privación en la fase de comprimidos de placebo, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

##### Olvido de comprimidos amarillos de placebo

La protección anticonceptiva no está reducida. Los comprimidos amarillos de la última (4ª) fila del blister pueden no tenerse en cuenta. Sin embargo, deberán desecharse los comprimidos olvidados para evitar que se prolongue accidentalmente la fase de los comprimidos de placebo.

##### Consejo en caso de molestias digestivas

En caso de trastornos digestivos agudos (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción de los principios activos puede no ser completa y deberían tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido blanco, se debe tomar un comprimido nuevo, lo antes posible. Debe tomarse, si es posible, en las 12 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. Si transcurren más de 12 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvidarse de tomar los comprimidos, de la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, debe tomar el (los) comprimido(s) blancos adicionales de otro envase.

##### Cómo cambiar los períodos o cómo retrasar un período

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro envase blister de Zoely sin tomar los comprimidos amarillos de placebo del envase actual. La ampliación puede realizarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos blancos activos del segundo envase se terminen. A continuación, se reanuda la toma regular de Zoely después de haber tomado todos los comprimidos amarillos de placebo del segundo envase. Durante la ampliación, la mujer puede presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia.

Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté habituada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase con comprimidos amarillos de placebo, hasta un máximo de cuatro días. Cuanto más breve el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga metrorragia de privación y pueda presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia durante la toma del siguiente envase (al igual que cuando se retrasa un período).

#### CONTRAINDICACIONES

Los AOC no deberán utilizarse en presencia de cualquiera de las afecciones que se enumeran a continuación. Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen 17β-estradiol, las contraindicaciones para los AOC que contienen etinilestradiol se consideran también aplicables al uso de Zoely. En caso de que cualquiera de las afecciones aparezca por primera vez durante el uso de Zoely, se deberá interrumpir inmediatamente la toma del medicamento.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de Zoely.
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones pródromicas (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de trombosis venosa o arterial (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"), como por ejemplo:
  - diabetes mellitus con síntomas vasculares;
  - hipertensión grave;
  - dislipoproteínemia grave.

• Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, por ejemplo, resistencia de la proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, la hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).

- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si está relacionada con hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroideos sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.



## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

### Advertencias

Si está presente alguna de las afecciones o factores de riesgo mencionados a continuación, las ventajas del uso de Zoely deberán sopesarse contra los posibles riesgos para cada mujer en concreto, y se deberán tratar con ella antes de que decida empezar a utilizar Zoely. En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, la mujer deberá contactar a su médico. El médico deberá decidir entonces si debe interrumpirse el uso de Zoely.

Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen etinilestradiol. Zoely contiene 17β-estradiol.

Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen estradiol, las advertencias se consideran aplicables al uso de Zoely.

### Trastornos circulatorios

- El uso de cualquier AOC (incluido Zoely) conlleva un aumento del riesgo de tromboembolia venosa (TEV), en comparación con su no uso. El aumento de riesgo de TEV es máximo durante el primer año en que una mujer usa un anticonceptivo oral combinado por primera vez.

- En los estudios epidemiológicos se ha demostrado que la incidencia de TEV en las mujeres sin factores de riesgo conocidos de esta afección que usan anticonceptivos orales asociados a estrógenos a dosis bajas (< 50 µg de etinilestradiol) varía desde aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen levonorgestrel) hasta 40 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen desogestrel/gestodeno). Esto se compara con 5 a 10 casos por 100.000 mujeres-años en las mujeres que no los usan y 60 casos por 100.000 embarazos. La TEV es mortal en el 1 a 2% de los casos.

Se desconoce cómo Zoely afecta a este riesgo en comparación con otros AOC.

- En los estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de AOC con un aumento del riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

- En las usuarias de AOC la trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas es sumamente excepcional.

No hay consenso acerca de si la ocurrencia de estos trastornos está asociada al uso de AOC.

- Los síntomas de trombosis venosa o arterial, o de un accidente cerebrovascular pueden ser los siguientes: dolor de pierna unilateral poco habitual y/o hinchazón; dolor precordial súbito e intenso, irradiado o no al brazo izquierdo; disnea súbita; tos de inicio súbito; cualquier cefalea inusual, intensa y prolongada; pérdida súbita, parcial o completa, de la visión; diplopía; habla dificultosa o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsión focal; debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta súbitamente a un lado o a una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen "agudo".

- El riesgo de episodios de tromboembolia venosa en las usuarias de AOC aumenta:

- Al aumentar la edad.

- Con los antecedentes familiares positivos (es decir, algún caso de tromboembolia venosa en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.

- Con la inmovilización prolongada, una intervención quirúrgica mayor, cualquier cirugía de las extremidades inferiores o un traumatismo grave. En estos casos es aconsejable interrumpir el uso (en el caso de cirugía programada, por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlos hasta dos semanas después de la removilización completa.

Debe plantearse el tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido el uso de AOC por adelantado.

- Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>).

- No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición de la trombosis venosa.

- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta:

- Al aumentar la edad.

- Con el tabaquismo (cuanto más se fuma y más edad se tiene, más aumenta el riesgo, especialmente en las mujeres mayores de 35 años). Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC.

- Con la dislipoproteinemia.

- Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>).

- Con la hipertensión.

- Con la migraña.

- Con las cardiopatías valvulares.

- Con la fibrilación auricular.

- Con los antecedentes familiares positivos (algún caso de trombosis arterial en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.

- Entre otras patologías que se han relacionado con acontecimientos circulatorios adversos se cuentan la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la enfermedad de células falciformes.

- Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia en el puerperio (ver la sección "Fertilidad, embarazo y lactancia" para información sobre "Embarazo y lactancia").

- Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser prodrómica de un episodio cerebrovascular) puede ser motivo para interrumpir inmediatamente el uso de Zoely.

Se debe advertir encarecidamente a las mujeres que usan AOC que consulten a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis presunta o confirmada, el uso de los AOC se debe interrumpir. Se debe iniciar una anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarínicos).

### Tumores

- En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino en las usuarias de AOC durante un tiempo prolongado (> 5 años); sin embargo, sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los efectos de confusión del comportamiento sexual y a otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH). No se dispone de datos epidemiológicos acerca del riesgo del cáncer cervicouterino en las usuarias de Zoely.

- Con el uso de AOC a dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AOC que contienen 17β-estradiol.

- En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se comunicó que el riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC es ligeramente más alto (RR = 1,24). El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los diez años después de interrumpir el uso de AOC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el exceso del número de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AOC es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos en las mujeres que no los han tomado nunca. La pauta observada de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores.

- En casos raros se ha comunicado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AOC. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Por lo tanto, deberá plantearse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AOC, se presentan dolor abdominal superior agudo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

### Otras patologías

- Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al tomar AOC.

- Aunque en muchas mujeres que toman AOC se han comunicado aumentos pequeños de la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son muy infrecuentes. No se ha establecido una relación entre el uso de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AOC se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es prudente que el médico retire la toma de los comprimidos y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, el uso de los AOC puede reanudarse en caso de que se puedan alcanzar valores normotensos con el tratamiento antihipertensor.

- Se ha comunicado que las siguientes afecciones se producen o se agravan tanto con el embarazo como con el uso de AOC; sin embargo, la evidencia de una relación con el uso de los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis.

- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AOC hasta que los indicadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestática que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AOC.

- Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa en las mujeres sanas, no hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC a dosis bajas (que contienen < 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AOC, especialmente durante los primeros meses de uso.

- El empeoramiento de la depresión, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han relacionado con el uso de AOC.

- En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma grávidico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC.

- Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

### Exploración/consulta médica

Antes del inicio o del reinicio del uso de un AOC, debe obtenerse una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Se debe determinar la presión arterial y, si está indicado clínicamente, debe hacerse una exploración física, de acuerdo con las contraindicaciones (ver sección "Contraindicaciones") y las advertencias (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se debe también indicar a la mujer que lea atentamente el prospecto y que siga los consejos que se le den. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones periódicas posteriores deben basarse en las pautas de práctica establecidas y deben adaptarse a cada mujer en concreto.

Se debe advertir a las pacientes de que los anticonceptivos orales no protegen contra la infección por el VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

### Disminución de la eficacia

Puede haber una disminución de la eficacia de los AOC en caso, por ejemplo, de que se olviden tomar los comprimidos (ver "Posología y forma de administración"), trastornos digestivos durante la toma de comprimidos activos (ver sección "Posología y forma de administración") o el uso de medicamentos concomitantes (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

### Control del ciclo

Con todos los AOC puede producirse una metrorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia intermenstrual), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo es significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de mujeres que usaban Zoely y sufrieron una hemorragia intracíclica después de este periodo de adaptación varió entre el 15 y el 20%.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen después de ciclos anteriormente regulares, deberán plantearse las causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir una neoplasia maligna o el embarazo. Estas medidas pueden consistir en el legrado.

La duración de la metrorragia de privación en las mujeres que usan Zoely es, en promedio, tres a cuatro días. Las usuarias de Zoely también pueden notar la ausencia de su metrorragia de privación, aunque no estaban embarazadas.

En los estudios clínicos, la ausencia de metrorragia de privación varió, durante el 1er al 12º ciclo, entre el 18 y el 32%. En estos casos, la ausencia de metrorragia de privación no estuvo asociada a una mayor ocurrencia de metrorragia intermenstrual u oligometrorragia en los ciclos siguientes. El 4,6% de las mujeres no presentaron una metrorragia de privación en los tres primeros ciclos de uso y los casos de ausencia de metrorragia de privación en los posteriores ciclos de uso fueron altos en este subgrupo, entre el 76 y el 87% de las mujeres. El 28% de las mujeres sufrieron una ausencia de metrorragia de privación por lo menos en uno de los ciclos, 2º, 3º y 4º, asociados a una mayor cantidad de presentaciones de ausencia de metrorragia de privación en los ciclos posteriores de uso, variando entre el 51 y el 62%.

Si no hay metrorragia de privación y Zoely se ha tomado según las instrucciones que se dan en la sección "Posología y forma de administración", es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si Zoely no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas de metrorragias de privación consecutivas, el embarazo debe descartarse antes de continuar el uso de Zoely.

### Población pediátrica

Se desconoce si la cantidad de estradiol en Zoely es suficiente para mantener una concentración adecuada de estradiol en las adolescentes, especialmente para la acumulación de masa ósea (ver "Propiedades farmacocinéticas").

### INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

#### Interacciones

#### Efectos de otros medicamentos sobre Zoely

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y los medicamentos inductores enzimáticos pueden causar metrorragia intermenstrual e incluso el fracaso del anticonceptivo.

Algunos ejemplos de principios activos que inducen las enzimas hepáticas y, por tanto, tener como resultado un aumento de la depuración de las hormonas sexuales son: fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina y medicamentos de preparaciones herbarias que contienen hipérico (hierba de San Juan), y, en menor grado, oxocarbazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina. Asimismo, los inhibidores de la proteasa del VIH con un potencial inductor (por ejemplo, ritonavir y nelfinavir) y los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (por ejemplo, nevirapina y efavirenz) pueden afectar al metabolismo hepático.

Con las sustancias inductoras de las enzimas hepáticas debe utilizarse un método de barrera durante el tiempo de administración concomitante del medicamento y durante 28 días después de su interrupción.

En caso de tratamiento prolongado con sustancias inductoras de las enzimas hepáticas, debe plantearse el uso de otro método anticonceptivo.

No se realizaron estudios de interacción de medicamentos con Zoely; sin embargo, se realizaron sendos estudios con rifampicina y ketoconazol, con una asociación de acetato de nomegestrol y estradiol (3,75 mg de acetato de nomegestrol + 1,5 mg de estradiol), a dosis más altas, en mujeres posmenopáusicas. El uso concomitante de rifampicina disminuye el AUC del acetato de nomegestrol en un 95% y aumenta el AUC del estradiol en un 25%.

El uso concomitante de ketoconazol (dosis única de 200 mg) no modifica el metabolismo del estradiol; en cambio, se observaron aumentos de la concentración máxima (85%) y del AUC (115%) del acetato de nomegestrol, que no tuvieron relevancia clínica. Se esperan unas conclusiones parecidas en las mujeres en edad fértil.

**Efectos de Zoely sobre otros medicamentos**

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otros medicamentos. Debe prestarse una atención especial a la interacción con la lamotrigina.

**Análisis de laboratorio**

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de algunos análisis de laboratorio, como los valores bioquímicos de las pruebas de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de las proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina que se fija a los corticosteroides y las fracciones lipídico/lipoproteína, los parámetros del metabolismo de los glúcidos, y los valores de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios se mantienen dentro de los límites de la normalidad del laboratorio.

**FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

**Embarazo**

Zoely no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo mientras se toma Zoely, debe interrumpirse su administración. En la mayoría de los estudios epidemiológicos no se ha revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en los bebés nacidos de mujeres que tomaban AOC que contienen etinilestradiol antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando estos anticonceptivos se tomaron de forma inadvertida al principio del embarazo.

Los datos clínicos sobre un número limitado de embarazos de riesgo no muestran reacciones adversas de Zoely sobre el feto o el recién nacido.

En estudios en animales, se ha observado toxicidad reproductiva con la asociación acetato de nomegestrol y estradiol (ver datos preclínicos sobre seguridad en la sección "Datos preclínicos sobre seguridad").

**Lactancia**

Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos pueden excretarse con la leche; sin embargo, no hay pruebas de que esto tenga un efecto perjudicial en la salud del lactante.

La lactancia materna puede verse afectada por los AOC, ya que estos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se debe recomendar el uso de AOC hasta que la madre en lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, y debe proponerse un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que desean dar lactancia materna.

**Fertilidad**

Zoely está indicado para la prevención del embarazo. Para información sobre la vuelta a la fertilidad, ver sección "Propiedades farmacodinámicas".

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad**

Se usaron seis estudios clínicos multicéntricos de hasta un año de duración para evaluar la seguridad de Zoely. En total, se incluyó a 3.434 mujeres, de 18 a 50 años, y se completaron 33.828 ciclos.

**Resumen tabulado de las reacciones adversas**

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas posiblemente relacionadas que se han notificado en las usuarias de Zoely.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia:

Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a 1/1.000).

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

En las mujeres que usan anticonceptivos orales asociados que contienen etinilestradiol se han descrito varias reacciones adversas, que se tratan con más detalle en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Se han usado dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de Zoely y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de solo acetato de nomegestrol en mujeres sin evidenciarse problemas de seguridad. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales asociados, los síntomas que pueden producirse son los siguientes: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, hemorragia vaginal ligera. No hay antídotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ – (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS – (011) 4654-6648/4658-7777

**PRESENTACIONES**

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos (24 activos + 4 placebo).

Envase conteniendo 84 comprimidos recubiertos [3 x 28 comprimidos recubiertos (24 activos + 4 placebo)].

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Los comprimidos de AOC (incluidos los comprimidos de Zoely) que ya no se necesitan no se deben tirar a los desagües ni al sistema de alcantarillado municipal. Los compuestos hormonales activos del comprimido pueden tener efectos perjudiciales si llegan al entorno acuático. Los comprimidos se deben devolver a la farmacia o eliminar de otra manera segura, de acuerdo con la normativa local. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Número de certificado: 56927

Director Técnico: Dr. Ángel M. Sacramone- Farmacéutico

**Elaborado por:**

Organon (Ireland) Ltd.,  
Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlanda.

**Importado y Comercializado por:**

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.  
Ezepeleta 1277, Martínez, Buenos Aires.  
Argentina

Última revisión ANMAT: 29 de noviembre de 2012.

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa en término MedDRA1			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Aumento del apetito, retención de líquidos	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		Disminución de la libido, depresión /estado de ánimo depresivo, alteración del estado de ánimo		Aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, migraña		Trastorno de la atención
Trastornos oculares				Intolerancia a las lentes de contacto / xeroftalmia
Trastornos vasculares			Sofocos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Distensión abdominal	Xerostomía
Trastornos hepatobiliares				Colelitiasis, colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Hiperhidrosis, alopecia, prurito, sequedad de la piel, seborrea	Cloasma, hipertrichosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Sensación de pesadez	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Metrorragia de privación anormal	Metrorragia, menorragia, dolor de mama, dolor pélvico	Hipomenorrea, hinchazón de las mamas, galactorrea, espasmo uterino, síndrome premenstrual, nódulos de la mama, dispareunia, sequedad vaginal	Olor vaginal, molestia vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Irritabilidad, edema	Hambre
Exploraciones complementarias		Aumento del peso	Aumento de las enzimas hepáticas	



cer diferenciado de tiroides para prevenir la recurrencia de enfermedad. El tratamiento con yodo radiactivo está contraindicado durante el embarazo y la lactancia debido al riesgo de la transferencia de radioyodo a la glándula tiroides del feto, lo que puede provocar la ablación tiroidea fetal, con los consiguientes efectos devastadores en el desarrollo temprano. Si la radioablación con yodo se indica en una mujer con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides en el embarazo, el tratamiento debe ser iniciado en el período posparto. La lactancia materna no debe ser iniciada durante al menos 6 meses después de la ablación con radioyodo, por esta razón muchas mujeres posponen el tratamiento hasta que han tenido la oportunidad de amamantar a sus hijos, retrasar la radioablación no empeora el pronóstico materno. El tratamiento con radioyodo de mujeres en edad reproductiva no aumenta el riesgo futuro de infertilidad o los resultados adversos del embarazo, como aborto involuntario (1,15).

En todos los casos de cáncer diferenciado de tiroides diagnosticado durante el embarazo, se realice o no la tiroidectomía durante la gestación, deben iniciarse dosis supresoras de levotiroxina hasta lograr un valor de TSH entre 0,1 y 0,5 mUI/l. Ni la cirugía durante el segundo trimestre ni las dosis supresoras de levotiroxina se recomiendan para mujeres embarazadas con nódulos sospechosos de malignidad por citología, debido a que aproximadamente el 70% de estos nódulos en general son benignos. En caso de que el cáncer haya sido diagnosticado previo al embarazo, la supresión de TSH con levotiroxina debe mantenerse a fin de minimizar la progresión de la enfermedad. La mayoría de las mujeres con dosis supresoras de levotiroxina requieren dosis mayores durante el embarazo debido al incremento de las demandas maternas y fetales (1).

Existe poca información en la literatura sobre el carcinoma medular de tiroides y el carcinoma anaplásico durante el embarazo. Sin embargo, teniendo en cuenta la agresividad de estos tumores, se recomienda la cirugía durante el embarazo, preferentemente durante el segundo trimestre, porque este es el momento de la gestación donde se completa la organogénesis fetal. En caso de carcinoma medular, debe descartarse la presencia de feocromocitoma previo a la cirugía por su asociación en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (1,15).

## Conclusión

En resumen, el diagnóstico de cáncer de tiroides durante el embarazo o en el período previo requiere de una cuidadosa consideración de la salud tanto de la madre como del niño en desarrollo con el fin de determinar el mejor curso de tratamiento para la optimización de los resultados maternos y fetales (1).

## Referencias

1. Stagnaro Green A, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum 2011;21:1100-1104.
2. Welker MJ, Orlov D. Thyroid Nodules. *Am Fam Physician*. 2003;67:559-66.
3. Hay I. Nodular Thyroid disease diagnosed during pregnancy: how and when to treat. *Thyroid*. 1999;9:667-70.
4. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1013.
5. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid*. 1993;3:7-9.
6. Glincoer D, Soto MF, Bourdoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clinical Endocrinol Metab*. 1991;73:421-7.
7. Krajewski DA, Burman KD. Thyroid Disorders in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2011;40:753.
8. Benhadi N, Wiersinga WN, Reitsma JB, et al. Ethnic difference in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin Endocrinol*. 2007;65:765-70.
9. Premawardhana LDKE, Lazarus JH. Management of thyroid disorders. *Postgrad Med J*. 2006; 82:554.
10. Abalovich M, Amino N, Barbour L, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum. *Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:S1-S47.
11. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
12. Ian H. Nodular Thyroid Disease Diagnosed During Pregnancy: How and When to Treat. *Thyroid*. 1999;9:668.
13. Alcaraz G, Chebel G, Fadel AM, Abalovich M, Gutierrez S. Carcinoma Papilar de Tiroides y Embarazo. En: Kowalski L, Novelli JL, eds. *Carcinoma Papilar de Tiroides*, Cap. 28. Rosario: UNR Editora. 2010; pp. 305-314.
14. Rosen, et al. Thyroid Nodular Disease in Pregnancy: Current Diagnosis and Management. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1997;40:86.
15. Maciel LMZ, Magalhaes PKR. Thyroid and pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:1092.
16. Hirsch D, et al. Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20:1185.

## Revisiones

### El estrés prenatal como probable factor predisponente de enfermedades en el adulto

*Prenatal stress as adult diseases predisposing factor*

*Dra. Claudia Vélez*

*Centro de estudios en ginecología y reproducción CEGyR  
velez@cegyr.com - Viamonte 1432 (1055) CABA*

#### Resumen

El desarrollo prenatal es una etapa sensible a múltiples influencias, en la que ocurren los cambios más drásticos y significativos, con organogénesis y sistematización de funciones que pueden organizarse en formas diferentes de acuerdo con el ambiente donde se desarrolla el feto. Un estímulo o agresión que ocurra en esta etapa de vulnerabilidad puede provocar cambios a largo plazo o en forma permanente, con efectos para toda la vida del individuo.

Cuando estos cambios o agresiones producen efectos sobre el desarrollo fetal, hablamos de programación.

Es bien sabido y ampliamente estudiado que las carencias nutricionales, el sobrepeso, los trastornos metabólicos u hormonales en la mujer embarazada pueden predeterminar un tipo de metabolismo y también susceptibilidad a enfermedades en el feto. La relación entre desnutrición/sobrepeso materno con un biotipo fetal está ampliamente probada. Los estudios epidemiológicos indican que los resultados adversos del nacimiento, tales como bajo peso al nacer y nacimiento prematuro, se asocian con un número de enfermedades de la edad adulta, incluyendo enfermedad cardiovascular y obesidad.

El reconocimiento del estrés como una de muchas condiciones que promueven el desarrollo de patologías en los adultos lleva a preguntar cuál es el impacto de este mismo estrés en una madre gestante y si *éste* tiene la capacidad de programar un feto en desarrollo, en qué medida podría hacerlo y cuáles serían las consecuencias a largo plazo.

No es sencillo responder a tales interrogantes, considerando que la categorización del estrés resulta sumamente difícil pero se ha postulado que la disfunción psicológica y la tensión sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) son mecanismos de programación que impactan en la salud de los adultos, teniendo en cuenta que los glucocorticoides son hormonas con acción en casi todos los órganos.

En este trabajo se revisa bibliografía actualizada que invita a pensar en un nuevo condicionante para la salud de futuras generaciones.

**Palabras clave:** estrés, programación, *imprinting*.

#### Abstract

*The prenatal period is a susceptible time to multiple influences with enormous and drastic changes when organs and organ systems can be organized in different ways depending of the fetal developing environment and the stimuli or aggression during a vulnerable developmental period can develop long-lasting or permanent effect.*

*Nutritional restriction, overweight, metabolic and hormonal diseases in the pregnant woman are well known and plenty investigated as factors of fetal illness. Is long probed the relationship between overweight/malnutrition and the fetal biotype. Epidemiological studies indicate that adverse birth outcomes such as low birth weight and preterm birth are associated with a number of diseases of adulthood including cardiovascular disease and obesity.*

*Recognition of stress as one of many conditions that promote the development of diseases in adults, raises the question about the impact of this same stress on a pregnant mother and if it have the ability to program a developing fetus. How could it do and what could be the long-term consequences.*

*It is not easy to answer these questions considering that the categorization of stress is extremely difficult but it has been postulated that psychological dysfunction and stress over the hypothalamic pituitary adrenal axis (HHA) are programming mechanisms that impact on the health of adults considering that glucocorticoids are hormones action in almost all organs.*

*This paper reviews current literature and invites you to think about a new health conditioner for future generations.*

**Key words:** stress programming imprinting.

#### Introducción

Sabemos que muchas de las enfermedades están determinadas o condicionadas genéticamente y, si bien su aparición también tiene relación con factores ambientales, el riesgo de contraerlas es heredable.

La asociación entre el aumento de la incidencia de enfermedades vasculares, obesidad, diabetes mellitus, enfermedades neurológicas y el desarrollo fetal en un ambiente adverso comenzó a observarse hace más de treinta años y está demostrado que ese ambiente desfavorable imprime una vulnerabilidad al individuo, que se vuelve susceptible a experimentar diferentes patologías (1).

Siendo el código genético básicamente estable y transmisible casi intacto de generación en generación, despierta curiosidad entender cómo un individuo puede realizar cambios que le permitan sobrevivir a diferentes ambientes, algunos muy hostiles, sabiendo que un cambio sustancial no se logra con rapidez y la adaptación de los seres vivos al medioambiente mediante la modificación de dicho código es un proceso que demanda largo tiempo y varias generaciones.

Si un organismo se ve obligado a desarrollarse en un ambiente desfavorable, necesita ajustarse a éste en forma rápida y eficaz para sobrevivir pero como no tiene posibilidades de cambiar el código genético a voluntad, apela a cambios rápidos y reversibles que se dan a nivel epigenético, y es la epigenética la que regula la expresión de los genes sin alterar la secuencia de ADN, lo que facilita la adaptación en forma ágil.

Tenemos así un código estable con la flexibilidad y el dinamismo suficientes que les permiten al individuo sobrevivir a circunstancias adversas y una programación de la expresión de los genes que se adapta a los cambios, con marcas que pueden transmitirse a futuras generaciones.

Cabe aclarar que cuando un individuo se desarrolla en un ámbito hostil, la supervivencia se logra a expensas de alteraciones a nivel metabólico o endocrinológico, lo que conlleva un aumento de riesgos para el futuro.

Si bien estos cambios epigenéticos son reversibles, también pueden quedar grabados y ser transmitidos a generaciones subsiguientes (memoria epigenética), y la transmisión de las modificaciones del epigenoma es postulada como una de las causas más importantes de las enfermedades transgeneracionales programadas (2) y denominada herencia epigenética.

Tal como se enuncia, el estrés es difícil de probar como entidad y más aún si intentamos demostrar su implicancia como causa de cambios epigenéticos y, en consecuencia, de la programación genética que determina adaptaciones metabólicas desfavorables en el desarrollo de un individuo y de su descendencia. Cuidadosos trabajos han puesto en evidencia esta relación.

Ante todo, se demostró que los fenómenos epigenéticos son genuinamente heredables y si se tienen en cuenta los enunciados de Skinner, hacerlo requiere la aparición del fenómeno hasta una tercera generación (3).

La razón por la cual esta evidencia es crucial se grafica en la Figura 1.

El evento adverso (estrés) impacta directamente sobre la madre gestante (G0) y en el feto (G1) tanto en células somáticas como germinales. En G2 persistiría el impacto sobre células somáticas que provienen de células germinales de G1 y recién en G3 la persistencia de los cambios probaría su heredabilidad.

### Heredabilidad de los patrones epigenéticos

La programación epigenética es el mayor mecanismo que tienen los individuos de transmitir los efectos de la experiencia a las generaciones subsiguientes; el proceso genera una memoria que informa a la progenie en forma precoz sobre las condiciones medioambientales.

En principio, este mecanismo es beneficioso puesto que, como dijimos, le da flexibilidad al código genético y permite adaptaciones rápidas pero también se transmiten los cambios que, siendo necesarios en una etapa para sobrevivir, se realizan a expensas de comprometer la salud en el futuro (4).

Este mecanismo podría ser la clave para empezar a entender las enfermedades familiares y el efecto acumulativo de la experiencia y la propagación de las enfermedades a través de las generaciones puesto que el concepto de memoria epigenética hace referencia justamente a la transmisión de la información que es estable pero reprogramable de una generación a otra a través de las células germinales.

Los estudios en ratones fueron los pioneros en demostrar cambios en el color del pelaje sin mutaciones del ADN, un fenómeno determinado epigenéticamente,

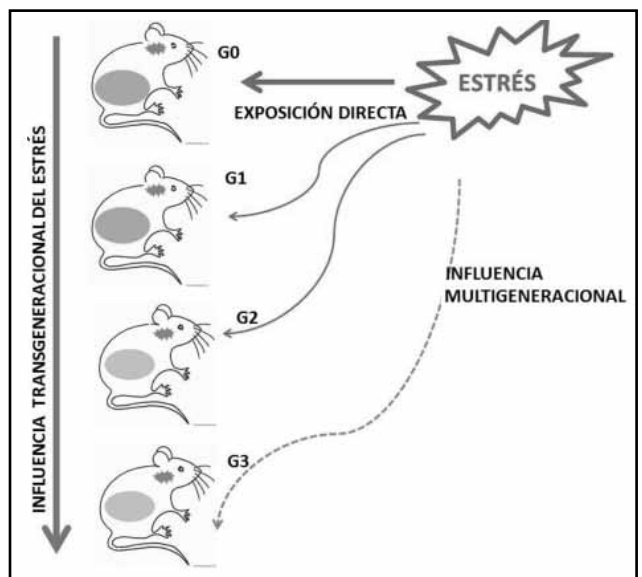


Figura 1

dependiendo de la metilación de un retrotransposón que induce la expresión de un gen que determina el color del pelaje y se acompaña de alteraciones metabólicas y predisposición a tumores. Esta información se transmite a las subsiguientes generaciones pero una vez silenciado el promotor, los ratones nacen manteniendo el color original, las condiciones metabólicas y el riesgo de tumores del ratón salvaje. Esta programación persiste a través de dos mecanismos diferentes. Sea programando las células somáticas directamente o como memoria en las células germinales (5).

La programación de las células somáticas, incluyendo el cerebro, sumada al impacto del medioambiente, determina la organización del cerebro y su individual susceptibilidad a enfermedades neurológicas.

Este mecanismo también incluye las conductas y las modificaciones psicológicas en respuesta al medioambiente. Los cambios conductuales pueden perpetuarse por modificaciones de la cromatina. En un trabajo en ratonas se observó que aquellas que habían recibido un escaso cuidado al nacer exhibían el mismo patrón con sus crías (6).

Las moléculas neurotróficas que son altamente sensibles a las condiciones del ambiente y del estrés son el blanco de la programación epigenética (7). Ese comportamiento está relacionado con la hipermetilación de un gen (BDNF) y su escasa expresión en la corteza prefrontal que también exhiben las crías (8).

Otro mecanismo de herencia es a través de la programación de las células germinales. En este caso, los cambios persisten aunque los individuos no estén directamente expuestos.

Usualmente, la metilación del ADN se borra selectivamente durante la embriogénesis, en la determinación sexual, pero algunas marcas sobreviven este período y persisten durante el desarrollo y la maduración.

Este ADN metilado puede integrar la información que luego se transmitirá a la siguiente generación, por lo que esos genes con fenómenos de metilación por estrés pueden formar parte de la herencia epigenética.

Un ejemplo de programación del eje HHA son los hijos y nietos de sobrevivientes del Holocausto con diagnóstico de estrés postraumático (9).

Este grupo presenta mayor prevalencia de enfermedades psiquiátricas (10), neurosis, personalidad temerosa, agresividad y depresión (11).

En el estudio longitudinal de Essex y cols. (12) se avala la teoría del estrés como causa de modificaciones epigenéticas que inducen cambios a largo plazo.

Este trabajo evidenció que el estrés materno en la infancia y el paterno en el período preescolar son predictivos de diferencias permanentes en los patrones de metilación del ADN y sugiere que la experiencia tem-

prana determina un estado de *imprinting* sobre el epigenoma que podría persistir en la edad adulta (12).

### **El estrés y la programación fetal**

El término estrés se refiere a la perturbación de la homeostasis debida a una experiencia o a un medioambiente adverso que activan el eje HHA asociándose a cambios neuroendocrinos (13).

La primera respuesta al estrés es la secreción de cortisol que, unido a su receptor, llega al núcleo celular y regula la expresión de genes y la síntesis proteica (14) provocando una respuesta compleja desde lo metabólico, endocrino y neurológico.

Estas adaptaciones pueden tener consecuencias a largo plazo y dejar un *imprinting* epigenómico capaz de afectar la salud (15).

El período perinatal es una ventana particularmente sensible a la programación de la fisiología, y la programación fetal es, justamente, la adquisición de estos cambios en el epigenoma durante el desarrollo temprano que dejan una huella con consecuencias tanto físicas como psicológicas.

Aproximadamente el 15% de las gestantes presenta disturbios emocionales y un tercio de ellas son tratadas con psicofármacos recaptadores de serotonina (16) y tanto una como otra situación resultan adversas para el feto y podrían reprogramar su sistema metabólico, neuroendocrino o psicológico promoviendo enfermedades a futuro.

El aumento de los niveles de glucocorticoides en el estrés severo satura la barrera hematoencefálica y modula permanentemente el eje HHA y el comportamiento.

Existen evidencias crecientes que relacionan la ansiedad y la depresión materna con el riesgo en la niñez de trastornos del comportamiento (17).

El mecanismo por el que se produce no se conoce en profundidad pero se han encontrado evidencias de fenómenos de programación y en ratones, la exposición de la madre al estrés se asocia con una respuesta muy pobre al estrés del eje HHA en la infancia temprana e involucra cambios en la metilación del gen del receptor para glucocorticoides del hipocampo (18).

Este fenómeno también fue demostrado recientemente en humanos. En madres con depresión durante el tercer trimestre, aun siendo tratadas correctamente, se encontró un impacto a nivel del eje HHA en lactantes de 3 meses (19).

La exposición prenatal a altos niveles de glucocorticoides y el contacto con una madre estresada en el período posnatal afecta posteriormente la respuesta al estrés y podría aumentar la predisposición a enfermeda-

des en la vida adulta. Las diferencias en la calidad de los cuidados brindados a la madre gestante podría programar la reactividad individual al estrés mediante mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN (18).

Más tarde en la vida, se sospecha que esos cambios contribuyen a la susceptibilidad hacia enfermedades psiquiátricas y neurológicas a través de la regulación de los mecanismos activadores del eje HHA (20).

Más aun, en 2011 se publicó un trabajo en ratones que demuestra que el estrés prenatal causa cambios específicos en la expresión del ARNm que conducen a la desmasculinización del cerebro de los machos (5).

Otro trabajo en ratonas que relaciona los cuidados durante la preñez ha demostrado que las variaciones en el cuidado materno pueden programar diferencias individuales de respuesta al estrés a través de mecanismos epigenéticos, incluyendo la metilación del ADN (21).

Esta diferencia no solo se pone de manifiesto a lo largo de la vida, sino que también puede transmitirse a la siguiente generación (22).

De acuerdo con las investigaciones, la evidencia sugiere que el riesgo cardiovascular se asocia a modificaciones en los marcadores epigenéticos y se ha postulado que la hipermetilación global del ADN y de ARNm-29b induce la regulación de genes que tienen influencia en el riesgo de aterosclerosis (23).

También se ha evidenciado que la respuesta genómica y epigenómica al estrés psicológico involucra la metilación del ADN.

## Conclusiones

Hay evidencias que demuestran que en individuos nacidos de madres estresadas aparecen patrones diferentes de comportamiento, de respuesta al estrés, de memoria y de riesgo de enfermedades neurológicas, neurodegenerativas y psicológicas.

También se ha demostrado que los patrones de metilación genética cambian cuando el individuo se desarrolla en un ambiente desfavorable (estresante).

Si ese ambiente persiste luego del nacimiento, hay mayor riesgo de padecer enfermedades, como un efecto acumulativo y potenciador y si bien los fenómenos epigenéticos son reversibles, se ha demostrado que esta programación puede transmitirse a las siguientes generaciones perpetuando la vulnerabilidad.

Si sólo tenemos en cuenta la programación fetal, se puede suponer que un individuo tiene un destino predeterminado pero no debemos olvidar que además de la programación existe un efecto acumulado de estímulos que pueden modificar ese destino mejorando o empeorándolo.

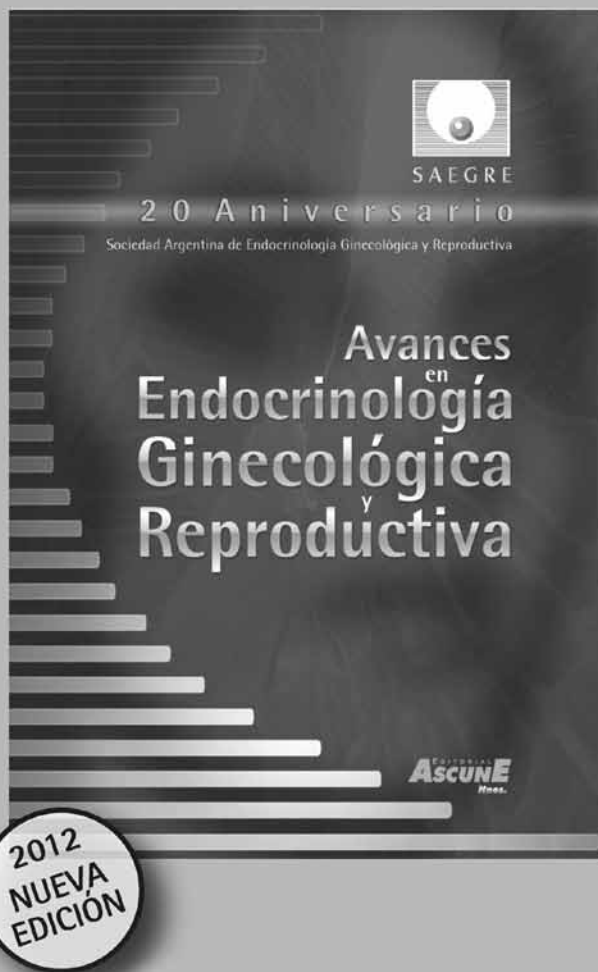
La información acerca de la herencia epigenética en mamíferos es aún escasa y limitada pero los

trabajos realizados y los resultados obtenidos pueden ser motivadores de nuevos estudios que dilucidan estos impresionantes mecanismos de programación ya que el potencial de trabajo y mejoría para las futuras generaciones sería de enorme beneficio.

## Referencias

1. Singhal JJ. Does early growth affect long-term risk factors for cardiovascular disease? Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2010;65:55-64.
2. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Non-genomic transgenerational inheritance of disease risk. Bioessays. 2007;29:145-154.
3. Skinner MK. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. Reprod Toxicol. 2008;25:2-6.
4. Migicovsky Z, Kovalchuk I. Epigenetic memory in mammals. Front Genet. 2011;2:28. doi:10.3389/fgene.00028.
5. Morgan CP, Bale TL. Early prenatal stress epigenetically programs dysmasculinization in second-generation offspring via the paternal lineage. J Neurosci. 2011;31:11748-11755.
6. Cameron NM. Maternal programming of reproductive function and behavior in the female rat. Front Evol Neurosci. 2011;3:10. doi:10.3389/fnevo.00010.
7. Kobil T, Liu QR, Gandhi K, Mughal M, Shaham Y, van Praag H. Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. Learn Mem. 2011;18:605-609.
8. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. Biol Psychiatry. 2009; 65:760-769.
9. Yehuda R, Teicher MH, Seckl JR, Grossman RA, Morris A, Bierer LM. Parental post traumatic stress disorder as a vulnerability factor for low cortisol trait in offspring of holocaust survivors. Arch Gen Psychiatry. 2007;64:1040-1048.
10. Sigal JJ, DiNicola VF, Buonvino M. Grandchildren of survivors: can negative effects of prolonged exposure to excessive stress be observed two generations later? Can J Psychiatry. 1998;33:207-212.
11. Scharf M. Long-term effects of trauma: psychosocial functioning of the second and third generation of Holocaust survivors. Dev Psychopathol. 2007;19:603-622.
12. Essex MJ, Shirtcliff EA, Burk LR, Ruttle PL, Klein MH, Slattery MJ, Kalin NH, Armstrong. Influence of early life stress on later hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and its covariation with mental health symptoms: a study of the allostatic process from childhood into adolescence. J M Dev Psychopathol. 2011 Nov;23(4):1039-58. doi: 10.1017/S0954579411000484.
13. Seckl JR. Glucocorticoids, developmental "programming" and the risk of affective dysfunction. Prog Brain Res. 2008;167:17-34.
14. Zucchi FCR, Matthies NF, Badr N, Metz GA. Stress-induced glucocorticoid receptor activation determines functional recovery following ischemic stroke. Exp Transl Stroke Med. 2010;2:18.
15. Babenko O, Golubov A, Ilnytsky Y, Kovalchuk I, Metz

- GA. Genomic and epigenomic responses to chronic stress involve miRNA-mediated programming. *PLoS ONE*. 2012; 7:e29441. doi: 10.1371/journal.pone.0029441.
16. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:898-906.
17. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Br J Psychiatry*. 2002;180:502-508.
18. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. 2004;7:847-854.
19. Oberlander T, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, et al. Prenatal exposure to maternal depression and methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in newborns. *Epigenetics*. 2008;3:97-106.
20. Sterrenburg L, Gaszner B, Boerrigter J, Santbergen L, Bramini M, Elliott E, Chen A, Peeters BW, Roubos EW, Kozicz T. Chronic stress induces sex-specific alterations in methylation and expression of corticotropin-releasing factor gene in the rat. *PLoS ONE*. 2011;6:e28128. doi:10.1371/journal.pone.0028128
21. Champagne FA, Francis DD, Mar A, Meaney MJ. Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiol Behav*. 2003;79:359-371.
22. Caldji C, Diorio J, Meaney MJ. Variations in maternal care alter GABA(A)receptor subunit expression in brain regions associated with fear. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:1950-1959.
23. Stenvinkel P, Karimi M, Johansson S, Axelsson J, Suliman M, Lindholm B, Heimbürger O, Barany P, Alvestrand A, Nordfors L, Qureshi AR, Ekström TJ, Schalling M. Impact of inflammation on epigenetic DNA methylation— a novel risk factor for cardiovascular disease? *J Intern Med*. 2007;261:488-499.



## 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](http://www.editorialascune.com)

EDITORIAL  
**ASCUNE**  
Hnos.



## Sexualidad en la posmenopausia: aspectos anatomofuncionales y psicosexológicos

*Sexuality in postmenopause: anatomico-functional and psycho-sexological aspects*

Uriel M. Pragier

Médico endocrinólogo - Sexólogo clínico

Unidad Andrológica, Servicio de Endocrinología, Hospital Churrucá Visca

e-mail: upragier@hotmail.com

### Resumen

La sexualidad ha sido un aspecto tradicionalmente ligado a la reproducción. Es por ello que ancianos y mujeres posmenopáusicas se excluyeron históricamente de consideración. No obstante esto, el aumento de la expectativa de vida, sumado a la aparición de nuevos tratamientos para las disfunciones sexuales y a los cambios de concepción en las sociedades modernas, favoreció que estos grupos etarios pudieran volver a ser valorados como sexualmente activos.

Existen cambios anatómicos y funcionales asociados a la edad en la mujer, como pérdida de la elasticidad de las paredes vaginales y enlentecimiento de la lubricación, así como mayor incidencia de consumo de fármacos y de enfermedades generales, potencialmente deletéreas para la sexualidad. También, la pérdida de la pareja y las comorbilidades presentes en ésta.

La disminución del deseo sexual, alteración más comúnmente observada, encuentra en los aspectos comentados muchos de sus factores de riesgo principales para su desarrollo y/o progresión. La comprensión de los cambios que se suscitan en el ciclo sexual sobre todo a estas edades (p. ej., la excitación como promotora del deseo), ocurridas en los últimos años, permitieron despatologizar y cambiar el abordaje en muchas mujeres.

Una de las estrategias para lograr una buena sexualidad en la etapa de la menopausia es mantener una buena vida sexual, activa y placentera, en los primeros años, junto con la adaptación a los cambios producidos, los que no deberían ser, necesariamente, un obstáculo para el goce.

**Palabras clave:** sexualidad, posmenopausia, deseo hipactivo, excitación.

### Abstract

*Sexuality has traditionally been associated with reproduction. For this reason, historically, elderly and postmenopausal women have been excluded from consideration. Nevertheless, the rise in life expectancy, alongside the development of new treatments for sexual dysfunction and changes in conception in modern society, have resulted in this vulnerable group becoming valued as active sexual human beings.*

*There are several anatomical and functional changes associated with a woman's age, such as loss of elasticity of vaginal walls and a reduction of lubrication as well as an increased consumption of medicines and the frequency of general illnesses, all these factors potentially harmful to sexuality. Furthermore, the loss of partnership and co-morbidities can contribute.*

*The decrease in sexual desire, the alteration most commonly observed, is dependent on the factors mentioned above for its development and progression. In the last few years, the better understanding of the changes occurring in a woman's sexual cycle, particularly at a later age (for example, sexual arousal as a trigger for desire), have allowed a change in the perception and approach by many women.*

*One of the many strategies to achieve good sexual activity during the menopausal years is to maintain an active and pleasant sexual life, in the first few years, whilst adapting to the changes in your body, changes which shouldn't necessarily represent as an obstacle for sexual pleasure.*

**Key words:** *sexuality, postmenopause, hypoactive desire, sexual arousal.*

### INTRODUCCIÓN

Con excepción de algunas sociedades, podríamos decir que el mundo de hoy vive una realidad sexual relativamente abierta y libre. Libre si se la compara con épocas anteriores como la Edad Media o el período victoriano. Pero esa libertad es relativa porque muchas ideas de aquellos tiempos persisten aún claramente no sólo en el terreno del pensamiento, sino también empañando nuestras conductas. Un claro ejemplo es el concepto que liga la sexualidad a la procreación y no al placer.

Es bastante popular la creencia de que los ancianos y las mujeres posmenopáusicas no sienten placer sexual, que son sexualmente inactivos, hasta asexuados. Estas creencias encuentran, parte, al menos, de sus raíces en el antiguo concepto "sexualidad para la procreación". Von Krafft Ebing (s. XIX), estudioso de la sexología, consideraba la sexualidad del anciano como una perversión por no estar relacionada con la reproducción.

Desde hace algunos años, sin embargo, estamos asistiendo a un proceso de transición demográfica que obligadamente se debe acompañar de un proceso de revisión de “la cultura de la senilidad” donde se incluya la variable de la sexualidad (1).

Quienes hacemos clínica asistencial observamos cada vez más la afluencia de gente de edad avanzada y, por lo tanto, no podemos dejar de abarcar todas las aristas que conforman la vida de este grupo. El problema sexual es uno de los más complejos de la vida humana, al punto de que a veces se opta por no resolverlo con razones y dejar que cada caso encuentre su solución espontánea.

La existencia de manifestaciones sexuales en los ancianos o mujeres más allá de su edad fértil es negada, rechazada o dificultada por gran parte de la sociedad. Todos los prejuicios sociales castigan el derecho a la sexualidad en estas personas. Si sumamos a esto los cambios fisiológicos del envejecimiento y la falta de interés y/o la dificultad para estudiarlo, nos encontramos frente a una gran ignorancia en el tema (1).

Mientras que a los varones mayores interesados en el sexo se los llama “viejos verdes” y se los anima a continuar la actividad sexual, de la mujer la cultura occidental espera una actitud asexual, de lo contrario, se la clasifica como ligera, “vieja loca” (2).

Se analizarán los aspectos anatómicos y fisiológicos que conciernen a la menopausia desde el punto de vista sexológico, haciendo luego lo propio con aquellos psicopsicológicos. Asimismo se discutirán los trastornos del deseo en mujeres posmenopáusicas, en las que prevalece.

## ASPECTOS ANATOMOFUNCIONALES

A partir de la menopausia y en forma progresiva se produce una serie de cambios físicos y funcionales. Estos modifican el concepto y el ejercicio de la sexualidad, lo que repercute sobre las distintas etapas de la respuesta sexual descritas por Masters y Johnson: excitación, meseta, orgasmo y resolución (3).

Estos autores estudiaron 61 mujeres menopáusicas y posmenopáusicas (entre 41 y 78 años) y afirman que con las observaciones realizadas, dado el escaso número de mujeres de este grupo etario que participaron, puede sugerirse una impresión clínica más que establecer un hecho biológico (4).

Los aspectos de mayor relevancia son (1,4):

**Enrojecimiento sexual:** la vasodilatación cutánea en respuesta al aumento de la tensión sexual se produce en el 75% de las menores de 40 años. Dicha frecuencia desciende en aquellas mujeres de mayor edad.

**Miotonía:** la elevación de la tensión muscular general en respuesta al estímulo sexual disminuye con la edad. Las contracciones musculares orgásmicas disminuyen en cantidad e intensidad y pueden ser dolorosas.

**Clítoris:** la respuesta clitoridiana no difiere mayormente de aquella observada en la premenopausia, con excepción de que se produce una menor intumescencia.

**Labios mayores:** la reducción del nivel hormonal produce pérdida del tejido adiposo y de cierta elasticidad. Esto genera disminución del aplanamiento, separación y elevación de labios mayores en respuesta a una elevada tensión sexual.

**Labios menores:** el engrosamiento observado en fase de excitación de mujeres jóvenes se reduce y no se observó en ninguna de las 11 mujeres mayores de 61 años estudiadas. El cambio de color de la piel de estas estructuras, patognomónico del orgasmo inminente, es menor a medida que la mujer envejece.

**Vagina:** el envejecimiento de la vagina tiene un sentido inverso al que sufre el rostro. Éste, en la juventud, se presenta fino y liso y con los años devienen sus arrugas. En cambio, la vagina de la mujer joven está recubierta por una gruesa y rugosa mucosa, con pliegues rojizos. A medida que pasan los años, las paredes se vuelven más finas y lisas. El tejido se vuelve más pálido y se pierde elasticidad, longitud y diámetro (5).

Todo ello suele atribuirse a la falta de esteroides, aunque intervendrían otros factores, como se analizará más adelante.

**Fase de excitación:** se prolonga el tiempo de lubricación. Masters y Johnson vieron la excepción en 3 mujeres mayores de 60 años: todas ellas vivían activamente su sexualidad. La expansión de los 2/3 internos de la vagina se halla disminuida.

**Fase de meseta:** se reduce la expresión de la plataforma orgásmica (vasodilatación y congestión de labios menores y tercio externo vaginal, con reducción del diámetro luminal a dicho nivel).

**Fase orgásmica:** es de menor duración y hay menor cantidad de contracciones orgásmicas.

**Fase de resolución:** la expansión de los 2/3 internos vaginales resuelve más rápidamente que en la mujer joven.

**Útero:** su elevación en la fase de meseta está disminuida.

La duración y la intensidad del estímulo sexual necesario para lograr el orgasmo están aumentadas.

En la fase de resolución, hay una reducción de la capacidad de multiorgasmo.

**FACTORES NEUROHORMONALES:** la disminución de los estrógenos es de central importancia en los cambios anteriormente expuestos. La caída de los andrógenos genera disminución de la libido, lo que derivará en menor actividad sexual, acentuándose los cambios involutivos de esta manera. Esto último generará displacer y con ello, mayor disminución de la libido (círculo vicioso).

Las vías monoaminérgicas del SNC también participan en la respuesta sexual, viéndose también alteradas por el proceso de envejecimiento.

### REPERCUSIONES CLÍNICAS

- Dispareunia adquirida: es consecuencia de los cambios observados a nivel vaginal. Es la más frecuente de las disfunciones sexuales femeninas. Sin embargo, la práctica sexual regular mantiene la capacidad sexual. Muchas mujeres, aún jóvenes, que no mantienen relaciones sexuales por períodos prolongados, también presentan estas alteraciones, aunque a menor escala. A su vez, el restablecimiento de la actividad sexual devuelve las condiciones anatomofuncionales favorables para ésta, pero esto se produce con mayor lentitud en mujeres de edad.

- Contracciones dolorosas: pueden desaparecer con la terapia hormonal de reemplazo (THR). Desaparecerá el dolor, no las contracciones.

La administración de THR mejora el deseo sexual pero, en gran medida, debido a las mejorías anatómicas y funcionales que produce. Esto, secundariamente, aumenta el deseo, aunque puede no restablecerse por completo.

La persistencia del deseo y de la práctica sexual también dependerá, entonces, de las características psíquicas y del estilo y tipo de vida.

MASTURBACIÓN (4): la mujer soltera continúa con este tipo de conducta a los 40 y aun a los 60 y más allá. Cuando los contactos sexuales son limitados o inalcanzables, la mujer viuda o divorciada vuelve a esta práctica. Esta se observa en el 40-60% de las mujeres mayores de 60 años (1).

Existe reducción de la frecuencia con que es necesario el alivio manipulativo luego de los 60 años.

### COMORBILIDADES PSICOFÍSICAS ASOCIADAS

- Patología cardiovascular: no se deben evitar las relaciones sexuales, sino acomodarlas al máximo posible sin que aparezca angor o disnea.

- Enfermedad cerebrovascular: la disminución de la autoestima, el déficit motor, las dificultades de comunicación y la depresión producen alteración de la vida sexual.
- Demencia: suele acompañarse de problemas de hiper o hiposexualidad. Puede cursar con conductas exhibicionistas, producto de la desinhibición. Se deberían redirigir estos comportamientos hacia lugares más privados, sin ejercer conductas punitivas.
- Patología urológica: la incontinencia y las infecciones urinarias, frecuentes, por déficit estrogénico, pueden generar discomfort sexual.
- Insuficiencia renal crónica: produce alteraciones en la sexualidad secundarias a alteraciones hormonales (hiperprolactinemia, disminución de andrógenos y estrógenos).
- Patología osteoarticular: los dolores y deformidades pueden limitar la actividad sexual.
- Cáncer: pueden tener limitación física, dolor y depresión.
- Consumo de fármacos.

### ASPECTOS PSICOSOCIOLOGICOS

En un mundo donde se privilegia la juventud y la productividad, no es difícil que exista el miedo a "llegar a ser vieja" (1).

Los medios de comunicación en Occidente siempre presentan la sexualidad-genitalidad unida a cuerpos jóvenes y hermosos; así van convenciendo a la mujer de que el placer sexual es propiedad de los físicos privilegiados (2). Se valoriza la belleza y juventud en la mujer, despreciándose su madurez y más aún, su vejez (6).

Sin embargo, en Oriente se les reconoce a los ancianos el privilegio de ser sabios y además, el alcanzar los placeres sexuales más prolongados (5).

### FÁRMACOS QUE AFECTAN LA SEXUALIDAD EN LA MUJER

Signo y síntoma	Fármaco
Incremento de la libido	Andrógenos, benzodiazepinas
Disminución de la libido	Antihistamínicos, barbitúricos, cimetidina, clofibrato, diacepán, alfa-metildopa, propranolol, prazosin, reserpina, espironolactona, antidepresivos tricíclicos, clorpromacina, clonidina, estrógenos
Alteración de excitación y orgasmo	Anticolinérgicos, clonidina, alfa-metildopa, IMAO, antidepresivos tricíclicos
Agrandamiento de la mama	Estrógenos, antidepresivos tricíclicos
Galactorrea	Clorpromacina, cimetidina, haloperidol, reserpina, alfa-metildopa, metoclorpramida, sulpirida, tiapride, antidepresivos tricíclicos
Virilización	Andrógenos, haloperidol

Adaptado de Rev Chil Obstet Ginecol. 2003;68(2):150-162

**Pareja:** producto de la enseñanza y la cultura, a las mujeres les resulta difícil asumir que tienen deseos sexuales, por tanto tienden a esperar que sea su pareja quien las busque (1). Sin embargo, muchos hombres experimentan alguna de las múltiples dolencias de la senectud que dificultan la actividad sexual (4).

A esto se suma el hecho de que la capacidad de respuesta sexual femenina disminuye a un ritmo más lento que la masculina, según concuerdan Kaplan y Masters y Johnson (2).

Por último, la búsqueda de relaciones extramatrimoniales no es tan sencilla en estas mujeres.

**Viudez (1):** la pérdida de la pareja es uno de los factores determinantes de mayor peso del cese de la actividad sexual. El interés por reanudar dicha práctica se verá empantanado por: a) la dificultad fisiológica para recuperarla luego de una interrupción prolongada, como se comentó ya; b) la dificultad de hacerse la idea de obtener placer sexual con otra pareja distinta; c) la tendencia social a considerar negativamente el establecimiento de nuevas relaciones afectivas; d) la diferencia demográfica que juega contra las mujeres (relación varón-mujer de 1:4-6).

**Cambio de domicilio (1):** el traslado a casas de familiares o a residencias geriátricas genera pérdida de la privacidad e intimidad en la pareja.

No obstante todas las dificultades enunciadas, no son pocas las mujeres posmenopáusicas que afirman disfrutar de su sexualidad. Ya se han comentado las excepciones a los cambios en la respuesta sexual, observados por Masters y Johnson en este grupo etario.

Los cambios ocurridos luego de la menopausia no condicionan obligadamente el cese de la actividad sexual, sino que exigen una adaptación del comportamiento sexual a su nuevo funcionamiento. Así, en la vejez, el concepto de sexualidad se basa en optimizar calidad más que cantidad (1).

Se sabe hoy que gran parte del impulso sexual en la posmenopausia se relaciona directamente con los hábitos sexuales establecidos en los años de procreación. Las mujeres que tuvieron un matrimonio feliz podrán continuar con su actividad sexual con poca o ninguna interrupción (4).

Como afirma Lerer (7), para llegar a disfrutar plenamente esta etapa en el terreno sexual, lo ideal sería estar preparada desde mucho antes, llevando una vida rica, activa, creativa, libre de trabas y tabúes.

Muchas mujeres en la cincuentena sienten renovado interés por sus esposos y el mantenimiento físico de su persona. Esto se ha descrito como la “segunda luna de miel” y se relaciona con el alivio de la “fobia al embarazo” y con el hecho de quedarse sola en compañía exclusiva de su cónyuge al partir los hijos del hogar (4,7).

El gran prejuicio de nuestra cultura impide aceptar que la mujer madura puede ser sexualmente tan aceptable y deseable como la mujer joven. Interesante es remarcar que a los 20 años se tiene el cuerpo que la naturaleza da y a los 50, el que esa mujer construyó.

Si vence las imposiciones sociales, la mujer comprueba que su goce aumenta con los años (2).

Finalmente estas mujeres deben tener presente que no solo ellas envejecen: al varón que está a su lado le ocurre lo mismo.

Frente a esta realidad, la pareja debe encontrar su propia manera de adaptarse el uno al otro y dar vida a su sexualidad en esta etapa.

### **DISMINUCIÓN DEL INTERÉS/EXCITACIÓN SEXUAL: LA DE MAYOR PREVALENCIA**

En un estudio multicéntrico (8) realizado en países latinoamericanos se sometió al FSFI, que es un cuestionario de 19 preguntas sobre función sexual, a más de 5000 mujeres sexualmente activas. Este cuestionario explora las áreas del deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor, y se otorga un puntaje a cada una, considerándose disfunción a un *score* menor a 26,56 (9). Se determinó una prevalencia de disfunción sexual (DS) del 56,8%, con un puntaje global obtenido en el FSFI de 25,2+/-5,9.

La versión en español de este cuestionario fue validada para mujeres de 20-59 años (10), y por ende, no sólo quedan fuera de consideración en este trabajo un número importante de posmenopáusicas, sino que se incluyen, además, muchas mujeres en edad fértil. La prevalencia de posmenopáusicas fue del 46,8%. No obstante, al analizar las diferencias entre el tercilo con mayor y aquél con menor prevalencia de DS, se aprecia el 20% más de menopáusicas en el primero.

Los factores que, principalmente, se asociaron a mayor disfunción fueron: la mala lubricación vaginal en primer término, la edad mayor a 48 años, el hecho de estar casadas y la presencia de disfunción sexual en el marido, entre otros. Factores protectores, en cambio, resultaron ser: mayor nivel educativo, fidelidad del cónyuge y el acceso a la salud privada.

Si bien la mala lubricación puede tener una base orgánica y responder a terapia estrogénica, sabemos que es, muchas veces, resultado de una deficiente estimulación y/o de otro trastorno sexual.

El rol de la pareja es fundamental, ya sea contribuyendo a la DS en caso de padecer un trastorno sexual propio, demostrado esto en este y otros estudios (11), o siendo protector en caso de brindar fidelidad y confianza a su mujer.

El dominio más afectado fue el del deseo, en concordancia con otros trabajos (12). Este trastorno ya

aparece en 1980 en el DSM III como “deseo sexual inhibido” (13,14). Veinte años después el DSM IV agregaría que la presencia de distrés personal o vincular tiene que estar presente para el diagnóstico (síndrome de deseo sexual hipoactivo SDSH) (15).

Distintos estudios (16-18) demostraron un aumento del deseo hipoactivo a mayor edad aunque, si se considera también al distrés ocasionado, la prevalencia del trastorno permanece relativamente estable a lo largo de la vida adulta (19,20): la mujer en edad fértil tiene mayor prevalencia de distrés pero menor aparición de deseo hipoactivo; la posmenopáusica, viceversa.

Otro estudio (21) describe una mayor prevalencia del SDSH entre los 25 y 44 años y señala que el hecho de tener pareja es el principal predictor de distrés (la presencia de pareja es mayor en esta franja etaria que en posmenopáusicas, por ende, estas últimas tienen mayor prevalencia de disminución del deseo pero menor de distrés). No obstante, se detallan otros factores de riesgo para el distrés: uso de THR, incontinencia urinaria y depresión, más comunes en la posmenopausia.

La revisión de Broto (22) y el metaanálisis en mujeres sudamericanas previamente discutido (8) atribuyen las diferencias en prevalencia del SDSH observadas a las diversas técnicas utilizadas, a las diferencias en definición y al tiempo de evolución considerados en los distintos estudios para la evaluación de este trastorno sexual, así como también a la diferente concepción del deseo en las distintas culturas evaluadas.

Seis años después de la aparición del DSM IV, Basson describe (23), en concordancia con muchos trabajos previos, un modelo de respuesta sexual (modelo circular) en el que el deseo aparece tras el estímulo y la excitación, no estando presente en forma espontánea, sobre todo en relaciones de larga data (23). Esto pone en duda el criterio A del DSM IV que indica que para el diagnóstico del SDSH debe haber ausencia/disminución de fantasías y deseo sexual (basado en las investigaciones de Masters y Johnson y de Kaplan), además de poner en evidencia la dificultad para separar trastornos del deseo y de la excitación subjetiva, como hace el DSM IV.

Con relación al criterio B (presencia de distrés personal o interpersonal ocasionado por el deseo disminuido) también presenta su aspecto problemático: una mujer que se siente a gusto con una actividad sexual mensual o quincenal podrá ser catalogada dentro del síndrome si tiene una pareja que reclama actividad diaria.

Con relación al abordaje de los trastornos del deseo/excitación (24,25) debemos considerar los ejercicios de focalización sensorial, estimulación genital, tratamientos psicosexológicos, y manejo de comorbilidades como depresión, secuelas de abuso, trastornos de personalidad y/o vinculares, de acuerdo con cada caso.

Es tema de otra revisión el uso de terapias androgénicas en la mujer a tales efectos pero la evidencia científica actual no es concluyente.

En relación con las críticas surgidas para los criterios diagnósticos del DSM IV, el DSM V recientemente publicado (26) describe los trastornos de la excitación y del deseo bajo una denominación única: “Desorden del interés/excitación sexual”. Por otra parte, se establece una evolución mínima de seis meses para establecer el diagnóstico.

## CONCLUSIONES

No resulta novedoso que la actividad sexual decaiga con la edad, así como tampoco que ciertas parejas o individuos de edad avanzada mantengan, en forma variable, una vida sexual activa.

El comportamiento sexual en la posmenopausia depende de muchos factores: salud en general, disponibilidad de un compañero sano, personalidad, nivel de educación y social, actividad sexual previa, creencias, intereses, grado de satisfacción con la vida, etc. Las modificaciones que fueron introducidas por Kaplan y, más tarde, por Basson en la comprensión del ciclo sexual, aportan información muy valiosa para el abordaje de la sexualidad en estas mujeres, al saber que la excitación debe estar acompañada del deseo, y que este último no necesariamente surge en forma espontánea. También, los diversos estudios que surgieron después y que fueron comentados influyeron en la aceptación del trastorno de interés/excitación sexual bajo una misma denominación en el DSM V, dada la dificultad para separarlos.

De cómo sea la mujer dependerá en qué medida pueda liberarse de los mandatos sociales y tener, así, una vida sexual activa siempre. La práctica activa de su sexualidad sin interrupción le facilitará poder continuarla a lo largo de su vida. De la relación con su pareja y su actitud frente a la vida dependerá su poder de adaptación frente a condiciones adversas como la enfermedad.

En suma, el avance de los años no pone un límite preciso a la sexualidad femenina.

La importancia de comprender esto como profesionales radica en que nos ayuda a ubicarnos frente a estas mujeres para comprenderlas e intentar ayudarlas, pero creo que más aún nos sirve para hacer lo propio con la mujer más joven, para que pueda trabajar a conciencia para tener una sexualidad plena el día de mañana.

Cabe aclarar que la bibliografía utilizada ubica a todas las mujeres posmenopáusicas de diversas edades en “una misma bolsa” y más aún, incluye mujeres en edad fértil en muchos casos. Esto dificulta la interpretación de los resultados.

En nuestros días, con el aumento de la esperanza de vida y la mayor difusión de la sexualidad, debería

subdividirse este gran grupo y estudiarlo por separado ya que ni la fisiología ni la anatomía ni la realidad social es igual a los 40, 60 y 80 años.

## Referencias

1. Herrera A. Sexualidad en la vejez, mito o realidad? *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2003;68(2):150-162.
2. Lerer ML. Con la edad la sexualidad femenina se vuelve vergonzante. En: *Sexualidad femenina: mitos, realidades y el sentido de ser mujer*, 2ª ed. Buenos Aires: Sudamericana-Planeta; 1986. pp. 69-71.
3. Masters W, Johnson V. Ciclo de la respuesta sexual. En: *Respuesta sexual humana*, 1ª ed. Buenos Aires: Intermédica; 1978. pp. 3-7.
4. Masters W, Johnson V. La mujer añosa. En: *Respuesta sexual humana*, 1ª ed. Buenos Aires: Intermédica; 1978. pp. 201-220.
5. Lerer ML. La sexualidad termina con la menopausia. En: *Sexualidad femenina: mitos, realidades y el sentido de ser mujer*, 2ª ed. Buenos Aires: Sudamericana-Planeta; 1986. pp. 209-212.
6. Lerer ML. Las mujeres maduras y las viejas no deben amar con entera libertad a varones jóvenes. *Sexualidad femenina: mitos, realidades y el sentido de ser mujer*, 2ª ed. Buenos Aires: Sudamericana-Planeta; 1986. pp. 126-128.
7. Lerer ML. La sexualidad se debilita en la menopausia y desaparece en la tercera edad. En: *Sexualidad femenina: mitos, realidades y el sentido de ser mujer*, 2ª ed. Buenos Aires: Sudamericana-Planeta; 1986. pp. 207-209.
8. Blumel J, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, Espinosa M, Flores D, Izaguirre H, Leon-Leon P, Lima S, Mezones-Holguin E, Monterrosa A, Mostajo D, Navarro D, Ojeda E, Onatra W, Royer M, Soto E, Vallejo S, Tserotas K. Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause.* 2009;16(6):1-10.
9. Rosen R, Brown C, Heiman J. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000;26:191-208.
10. Blumel J, Binfa L, Cataldo L, Carrasco A, Izaguirre H, Sarra S. Índice de función sexual femenina: un test para evaluar la sexualidad de la mujer. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2004;69:118-125.
11. Cayan S, Bozlu M, Canpolat B, Akbay E. The assessment of sexual functions in women with male Partners complaining of erectile dysfunction: does treatment of male sexual dysfunction improve female partner's sexual functions? *J Sex Marital Ther.* 2004;30:333-341.
12. Oksuz E, Malhan S. Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish women. *J Urol.* 2006;175:654-658.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3ª ed. Washington DC: Author; 1989.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3ª ed. Washington DC: Author; 1987.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4ª ed. Text revised. Washington DC: Author; 2000.
16. Oberg K, Fugl-Meyer A, Fugl Meyer K. On categorization and quantification of women's sexual dysfunctions: An epidemiological approach. *Int J Impotence Res.* 2004;16:261-269.
17. Dennerstein L, Randolph J, Taffe J, Dudley E, Burger H. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertil Steril.* 2002;77(Suppl. 4):S42-S48.
18. West S, D'Aloisio A, Agans R, Kalsbeek W, Borisov N, Thorp J. Prevalence of low sexual Desire disorder in a nationally representative sample of US women. *Archives of Internal Medicine.* 2008;168:1441-1449.
19. Bancroft J, Loftus J, Long J. Distress about sex: A national Survey of women in heterosexual relationships. *Arch Sex Behav.* 2003;32:193-208.
20. Hayes R. Assessing female sexual dysfunction in epidemiological Studies: Why is it necessary to measure both low sexual function and sexually-related distress? *Sexual Health.* 2008;5:215-218.
21. Rosen R, Shifren J, Monz B, Odom D, Russo P, Johannes C. Correlates of sexually-related personal distress in women with low sexual desire. *J Sex Med.* 2009;6:1549-1560.
22. Brotto L. The DSM Diagnostic Criteria for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Arch Sex Behav.* 2009; American Psychiatric Association.
23. Basson R. Clinical practice Sexual desire and arousal disorders in women. *NEJM.* 2006;354:1467-1506.
24. Basson R, Wierman M, Van Lankveld J, Brotto L. Summary of the Recommendations on Sexual Dysfunctions in Women. *J Sex Med.* 2010;7:314-326.
25. Kaplan H. Disfunción sexual general. En: Kaplan H. *La nueva terapia sexual*, Vol 2, 1ª ed. Buenos Aires: Alianza; 1996. pp. 496-512.
26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª ed. Washington DC: Author; 2013.

### Asociación entre la edad de la menarca y la menopausia con la enfermedad cardiovascular, la diabetes y la osteoporosis en las mujeres chinas

*Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women*

*Changsheng Qiu, Hongjie Chen, Junping Wen, Pengli Zhu, Fenghui Lin, Baoying Huang, Peijian Wu, Qingfei Lin, Yinghua Lin, Huiying Rao, Huibin Huang, Jixing Liang, Liantao Li, Xueying Gong, Shushan Peng, Meizhi Li, Ling Chen, Kaka Tang, Zichun Chen, Lixiang Lin, Jieli Lu, Yufang Bi, Guang Ning, and Gang Chen*

*Department of Osteology, Wuyishan Municipal Hospital, Fujian Provincial Hospital, Wuyishan, 354300, China  
J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:1612-21.*

**Objetivo:** el propósito de este estudio fue evaluar la asociación entre la edad de la menarca y la menopausia con enfermedades cardiovasculares (ECV), diabetes y osteoporosis en las mujeres chinas.

**Diseño:** estudio transversal, realizado en la población de 2 ciudades chinas, desde junio de 2011 a enero de 2012.

**Participantes:** 3304 mujeres, edad promedio: 59 años.

**Principales medidas del estudio:** prueba de tolerancia oral a la glucosa, electrocardiograma en reposo de 12 derivaciones y ultrasonido cuantitativo calcáneo.

**Resultados:** no se encontraron asociaciones entre la edad de la menarca con diabetes ni osteoporosis (ambas  $p > 0,05$ ). La menarca tardía ( $> 18$  años) se asoció

significativamente con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular (*odds ratio* = 0,71; 95%IC). La edad de la menopausia no se asoció con diabetes, la menopausia tardía se asoció con disminución del riesgo de ECV ( $p$  para la tendencia = 0,020) y la menopausia temprana ( $\leq 46$  años) se asoció con un riesgo significativamente mayor de osteoporosis (*odds ratio* = 1,59; 95%IC).

**Conclusiones:** en China, la edad de la menarca y la menopausia no se asocian con la diabetes. La menarca y la menopausia tardía están asociadas con la disminución del riesgo de ECV, y la menopausia temprana, con mayor riesgo de osteoporosis. La menarca y la historia de la menopausia pueden ayudar a identificar a las mujeres con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y osteoporosis.

#### Comentarios

**Dras. Susana Pilnik y Marina Gelin**

El objetivo de este estudio transversal, en el suroeste de China, fue determinar si existe relación entre la edad de la menarca y la edad de la menopausia con la presencia de enfermedad cardiovascular, diabetes y osteoporosis.

Se han realizado numerosos estudios para evaluar la edad de la menarca y de la menopausia y su asociación con el riesgo de enfermedades en los países occidentales; sin embargo, se dispone de poca información de los países orientales.

En China, la enfermedad cardiovascular está aumentando rápidamente y actualmente es una de las principales causas de muerte. La diabetes es también una causa de discapacidad y muerte prematura. Un estudio reciente muestra que su prevalencia se ha incremen-

tado del 2,5% en 1994 al 9,7% en 2010.

El 6,6% de la población china nativa, aproximadamente, presenta osteoporosis, lo que se traduce en alrededor de 84 millones de personas afectadas.

Los datos del presente estudio no muestran asociación entre la edad de la menarca ni la edad de la menopausia con la diabetes. Estos resultados difieren de los de otros estudios publicados, probablemente debido a las diferencias en las poblaciones estudiadas.

Al analizar el riesgo cardiovascular, los autores encuentran que la menarca tardía se asocia a un riesgo significativamente menor de enfermedad cardiovascular y, a su vez, el aumento en la edad de la menopausia muestra un menor riesgo de enfermedad cardiovascular. En contraste, otras publicaciones no han encontrado esta

asociación; probablemente esto se deba a diferentes diseños y también a la utilización de diferentes herramientas metodológicas.

En el presente estudio, la asociación entre la edad de la menarca y la presencia de enfermedad cardiovascular se atenuó después de un nuevo ajuste por el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura.

La edad de la menarca y de la menopausia son rasgos complejos regulados por múltiples factores genéticos y ambientales.

Varios estudios publicados indican que la edad de la menarca se asocia inversamente con la adiposidad adulta (IMC y la circunferencia de cintura) y las enfermedades cardiovasculares.

La supresión de estrógenos en la menopausia podría tener un efecto adverso sobre el desarrollo de la aterosclerosis y el aumento de la agregación plaquetaria.

Con respecto a la osteoporosis, el riesgo más alto se encontró en las menopausias tempranas, probablemente debido al rol que juegan los estrógenos en el mantenimiento de la homeostasis del esqueleto.

Como conclusión, es un estudio realizado en una vasta población, de la cual se dispone de poca infor-

mación. Las diferencias en la alimentación y el estilo de vida entre las poblaciones chinas y los países occidentales podrían conducir a diferencias en los perfiles de riesgo de las mujeres.

Es interesante la relación entre menarca y menopausia tardía con la disminución del riesgo cardiovascular. El presente estudio utilizó como herramienta de evaluación de riesgo cardiovascular el valor predictivo de las alteraciones del electrocardiograma, basado en el código de Minnesota. Aunque varios estudios han utilizado la misma herramienta, podría ser cuestionable en comparación con la evaluación de eventos cardiovasculares reales. Otro punto importante es que no se aprovechó analizar el consumo de tabaco en una población tan numerosa. El fumador presenta un incremento en el riesgo cardiovascular, así como también un impacto en la edad de la menopausia y en el metabolismo óseo.

Este estudio marca una tendencia que deberá ser confirmada, que la edad de la menarca y de la menopausia puede ayudar a identificar a las mujeres con predisposición a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y osteoporosis.

---

#### *Comentarios*

##### ***Dra. Rosana Molina***

El objetivo del estudio es determinar si existe asociación entre la edad de la menarca y la menopausia con la enfermedad cardiovascular, diabetes y osteoporosis. Tiene un diseño de corte transversal.

La población de estudio incluyó 3304 mujeres posmenopáusicas de Fujian, China; se excluyeron un total de 2938 mujeres debido a las siguientes causas: premenopáusicas (2527), aquellas cuya edad de menarca fue menor a 8 o mayor a 20 años (70) y 341 por datos incompletos.

La mediana de edad de la menarca en el presente estudio fue de 16 años y la mediana para la edad de la menopausia de 50 años, que se utilizaron como grupo control. Todos los datos se ajustaron según tres modelos para evitar sesgos: el primer modelo incluye la edad; el segundo suma la actividad física, paridad, hábitos como el tabaco y el alcohol, antecedentes familiares y personales de diabetes y tipo de menopausia; y por último, el tercer modelo incluye el modelo dos más el IMC y la circunferencia de cintura.

En cuanto a los resultados, no encontraron asociación entre la edad de la menarca con diabetes y osteoporosis; sin embargo, la menarca más tardía (>18 años) se asoció en forma significativa con menor riesgo cardiovascular (OR: 0,71 IC95%: 0,57-0,89 p=0,002), este grupo etario es el de menor IMC (p=<0,001) y cir-

confuencia de cintura (p=0,002), índices que podrían justificar, al menos en parte, estos hallazgos.

En forma similar, no hallaron asociación entre la edad de la menopausia y diabetes, y la menopausia más tardía se asoció con menor riesgo cardiovascular. Sin embargo, esta última afirmación no debe tomarse como tal, sino como una tendencia que se observa a medida que los datos se ajustan a los diferentes modelos, porque si observamos con detenimiento los intervalos de confianza en la Tabla 5, en los grupos etarios mayores a 50 años como edad de la menopausia todos incluyen el 1, lo que lo hace no significativo y, por otro lado, en este último grupo, el IMC y la circunferencia de cintura son mayores (p=0,010 y 0,012 respectivamente).

Por otro lado, la menor edad a la menopausia (<46 años) constituye un factor de riesgo claro para osteoporosis (OR: 1,59 IC95%: 1,07-2,36; p=0,023).

De esta forma, los autores concluyen que la edad de la menopausia y de la menarca no se asocian a diabetes. La edad tardía de la menarca y de la menopausia disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular, y la menopausia a menor edad aumenta el riesgo de osteoporosis.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, los propios autores reconocen algunas, entre ellas el uso del ultrasonido del calcáneo como medida de osteoporosis



en lugar de la reconocida densitometría y en segundo lugar, para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular utilizan hallazgos en el electrocardiograma y no eventos cardiovasculares. Por otro lado, la edad promedio actual de la menarca en mujeres chinas según los autores es de 12,4 años y coinciden con otros estudios con respecto a 50 años para la menopausia, así se asemejan a los datos

publicados en estudios de mujeres de Occidente y cabría preguntarse qué factores, quizás ambientales, en la actualidad se han modificado o incorporado entre las mujeres de China para generar estos cambios, si se pretende tener en cuenta la edad de la menarca y la menopausia para identificar mujeres en riesgo de padecer alguna enfermedad como las investigadas.

*Resumen del trabajo seleccionado para el análisis crítico*

## **Factores de riesgo clínicos y genéticos de diabetes tipo 2 en el posparto temprano o tardío de pacientes con diabetes mellitus gestacional**

*Clinical and Genetic Risk Factors for Type 2 Diabetes at early or Late Post Partum After Gestational Diabetes Mellitus*

*Kwak SH, Choi SH, Jung HS, Cho YM, Lim S, Cho NH, Kim SY, Parks KS, Jang HC  
Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, 110-744, Korea  
J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:E744-752.*

### **Resumen**

**Contexto:** las mujeres con historia de diabetes mellitus gestacional (GDM) tienen mayor riesgo de diabetes tipo 2 (T2DM). Sin embargo, el tiempo de progresión a la diabetes difiere en forma individual.

**Objetivo:** nosotros investigamos factores de riesgo clínicos y genéticos que están asociados a T2DM en el posparto temprano y tardío luego de embarazos con GDM.

**Diseño y lugar:** este fue un estudio de cohortes prospectivo de mujeres con historia clínica hospitalaria de GDM.

**Pacientes y medidas evaluadas:** se incluyeron un total de 843 pacientes con GDM para evaluar el desarrollo de T2DM. Los factores de riesgo clínico se evaluaron durante la gestación, dos meses posparto y luego, anualmente. Las pacientes con GDM fueron genotipadas para 21 variantes genéticas asociadas a T2DM, y sus frecuencias genotípicas comparadas con controles no diabéticos.

**Resultados:** a los dos meses posparto, 195 (12,5%) de las pacientes tuvieron T2DM (convertidores

tempranos). De las 370 restantes que realizaron el seguimiento durante más de un año, 88 (23%) desarrollaron T2DM (convertidores tardíos). Los factores de riesgo independientes para los convertidores tempranos fueron un mayor índice de masa corporal, mayor área bajo la curva de glucosa durante el test de tolerancia a la glucosa realizado previo al parto, baja concentración de insulina en ayunas y reducida función de células  $\beta$ .

Los factores de riesgo independientes para los convertidores tardíos fueron un mayor índice de masa corporal previo a la gestación y mayor área en la curva de glucosa. Las variantes CDKN2A/2B y HHX se asociaron con la conversión temprana, mientras que las variantes en CDKAL1 se asociaron con la conversión tardía.

**Conclusiones:** la obesidad fue un factor de riesgo tanto para la conversión a T2DM temprana como tardía. Sin embargo, los convertidores tempranos tuvieron defectos más pronunciados en la función de las células  $\beta$ , lo que puede ser explicado, en parte, por diferencias en la predisposición genética.

### *Comentario*

***Dr. Gustavo Frechtel***

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo analizar diferentes factores de riesgo clínicos y genéticos para diabetes tipo 2 (DM2), después de haber tenido diabetes gestacional (DG), en mujeres que desarrollaron diabetes temprana a los 2 meses y tardía más allá del año posparto.

A tal fin, las mujeres que tuvieron DG fueron evaluadas mediante prueba de tolerancia oral a la glu-

cosa (PTOG) a los 2 meses posparto. Aquellas que no desarrollaron DM2 a los 2 meses fueron citadas una vez por año para realizar una PTOG durante un seguimiento de 10 años. Este corte en diabetes temprana y tardía fue impuesto por los autores y no tiene antecedentes previos.

También se debe considerar que se está estudiando una etnia particular de origen oriental en la cual los individuos desarrollan DM2 o DG con un índice de

masa corporal (IMC) más bajo que las poblaciones occidentales y, posiblemente, con diferentes características fisiopatológicas.

La DG tiene características clínicas similares a la DM2 (falla de la célula  $\beta$ , resistencia a la insulina, sobrepeso/obesidad, etc.). Sobre la base de lo anterior, la DG constituye un modelo interesante para estudiar los factores de riesgo genéticos asociados a la DM2.

En este trabajo de investigación se analizaron los factores de riesgo clínicos y metabólicos tradicionales para el desarrollo de DM2 a partir de DG, como edad, obesidad, requerimiento de insulina durante el embarazo, historia familiar de DM2, grado de hiperglucemia durante la DG, deterioro de la función de la célula  $\beta$ .

Además se estudiaron marcadores de riesgo genéticos, específicamente polimorfismos de nucleótido simple (SNP) en diferentes genes con reconocida asociación a DM2 mediante estudios de escaneo amplio del genoma (GWAS). El objetivo de los GWAS es establecer la asociación de los SNP distribuidos en diferentes regiones del genoma con DM2, DG u otro tipo de enfermedad metabólica (obesidad, dislipidemia, etc.).

Los SNP son cambios de una base en un gen (variaciones de secuencia) que producen alteraciones leves en el funcionamiento de la molécula proteica codificada por ese gen y se encuentran con una frecuencia poblacional superior al 1%. Los SNP constituyen la base genética de susceptibilidad de las enfermedades multifactoriales como la diabetes tipo 2, la DG, la hipertensión arterial, la obesidad y el síndrome metabólico.

Estas enfermedades tienen una base genética de características poligénicas, a diferencia de las enfermedades monogénicas (como el MODY en el campo de la diabetes), en las cuales la base genética las constituyen mutaciones (variaciones de secuencia) que producen un impacto más severo en el funcionamiento de moléculas proteicas codificadas por un gen determinado, que tienen una baja frecuencia poblacional (menor al 1%).

Se estudiaron 843 pacientes con DG y se obtuvo ADN de 643 para el estudio genético, las 69 mujeres que desarrollaron DM2 temprana (2 meses) y las 70 que desarrollaron DM2 tardía fueron comparadas con 634 individuos no diabéticos mayores de 65 años (345 mujeres y 247 hombres). Esto no impresiona adecuado, ya que se está comparando una población de casos exclusiva de mujeres con una población de casos compuesta también por hombres, lo que puede presentar diferencias en los resultados de asociación del estudio genético.

Se estudiaron 21 variantes de secuencia (SNP) ubicadas en 10 genes. Se debe tener en cuenta que, si

bien se partió de un n mayor (843 pacientes con DG), el n de DM2 temprana y tardía así como el de los controles es bajo para estudios de asociación genética, por lo que los resultados pueden no ser absolutamente confiables. Por otro lado, se conocen más de 60 SNP con comprobada asociación a DM2 mediante estudios de GWAS.

Cuando se comparan las variables clínicas y genéticas entre las mujeres que desarrollaron DM2 temprana y tardía, se agruparon aquellas que tuvieron PTOG normal con las que presentaron tolerancia alterada a la glucosa (TAG) y fueron comparadas con las que desarrollaron DM2. Esta agrupación es inadecuada ya que las mujeres con TAG ya tienen una alteración en la funcionalidad de la célula  $\beta$ .

En general, las mujeres que desarrollaron DM2 presentaron como variables de riesgo mayor IMC, mayores niveles de glucemia en la PTOG, utilizaron insulinoterapia en mayor porcentaje y presentaron mayor disfunción de la célula  $\beta$ .

En cuanto a los resultados de las variables genéticas, en las mujeres que desarrollaron DM2 temprana se asociaron a 3 SNP pertenecientes a 2 genes relacionados con la funcionalidad de la célula  $\beta$ , fundamentalmente secreción de insulina.

Las mujeres que desarrollaron DM2 tardía presentaron asociación con diferencia estadísticamente significativa a 1 solo SNP, correspondiente a un gen también relacionado con la funcionalidad de la célula  $\beta$ , también secreción de insulina.

Cuando se realizó el análisis de los factores de riesgo independientes mediante un estudio de regresión logística multivariado, el peso preembarazo y el nivel de hiperglucemia resultaron ser factores de riesgo para ambos grupos, temprano y tardío. Para el grupo de desarrollo temprano también resultaron ser factores independientes el menor nivel de insulinemia y la menor funcionalidad de la célula  $\beta$ .

Ninguno de los factores de riesgo genéticos asociados resultaron ser un factor de riesgo independiente.

En definitiva, en este trabajo se ratificaron variables clínico-metabólicas como factores de riesgo para el desarrollo de DM2 a partir de DG, como ocurre en la DM2, el agregado de factores de riesgo genético no resulta ser un aporte significativo para la predicción de DM2.

Esto último es muy probablemente debido a que todavía estamos en una etapa incipiente de los aspectos genéticos de las enfermedades multifactoriales como la DG y se deberán conocer un mayor número de SNP (actualmente se conocen 60) asociados a DM2.

## Novedades bibliográficas

### Consenso sobre el manejo actual de la endometriosis

#### *Consensus on current management of endometriosis*

Johnson NP, Hummelsboj L, para el Consorcio de la Sociedad Mundial de Endometriosis, Montpellier 2011.

#### **Colaboradores (56)**

Abrao MS, Adamson GD, Allaire C, Amelung V, Andersson E, Becker C, Birna Árdal KB, Bush D, de Bie B, Chwalisz K, Critchley H, D'Hooghe T, Dunselman G, Evers JL, Farquhar C, Faustmann T, Forman A, Fourquet J, Fraser I, Giudice L, Gordts S, Guidone H, Guo SW, Healy D, Hedon B, Hulkkonen J, Hull L, Hummelsboj L, Johnson NP, Just M, Kiesel L, Lam A, Lynam C, Mettler L, Miller C, North H, Pai R, Petta C, Prentice L, Reilly S, Reis F, Rolla E, Rombauts L, Schwepppe KW, Seckin T, Sharpe-Timms K, Shepperson Mills D, Singh S, Soriano D, Stafford-Bell M, Stratton P, Taylor R, Tsaltas J, Veit J, Vercellini P.

World Endometriosis Society, 89 Southgate Road, London N1 3JS, UK.

*Hum Reprod.* 2013;28:1552-1568

#### **CUESTIÓN DE ESTUDIO**

¿Hay un consenso mundial sobre el manejo de la endometriosis que considere las opiniones de las mujeres con endometriosis?

#### **RESUMEN DE LA RESPUESTA**

Fue posible producir una declaración del Consenso Internacional sobre el manejo actual de la endometriosis mediante la participación de los representantes de las sociedades médicas y no médicas nacionales e internacionales, con interés en la endometriosis.

#### **LO QUE YA SE SABE**

El manejo de la endometriosis en cualquier parte del mundo se ha basado, en parte, en las prácticas basadas en la evidencia y, en parte, en enfoques y terapias sin fundamento. Varias directrices han sido desarrolladas por una serie de organismos nacionales e internacionales, sin embargo, las áreas de controversia e incertidumbre permanecerán, sobre todo debido a la escasez de pruebas firmes.

#### **DISEÑO DEL ESTUDIO, TAMAÑO, DURACIÓN**

Se llevó a cabo una Reunión de Consenso, articulada con un proceso pre y post reunión.

#### **PARTICIPANTES/MATERIALES, ESCENARIO, MÉTODOS**

La Reunión de Consenso se celebró el 8 de septiembre de 2011, conjuntamente con el 11° Congreso Mundial de Endometriosis en Montpellier, Francia. Un riguroso proceso pre y posencuentro, que implicó a 56 representantes de 34 organizaciones médicas y no médicas, nacionales e internacionales de diversas disciplinas, concluyó con el comunicado de este consenso.

#### **PRINCIPALES RESULTADOS Y EL PAPEL DEL AZAR**

Se han desarrollado un total de 69 declaraciones de consenso. Siete declaraciones tuvieron consenso unánime; sin embargo, ninguna de las declaraciones se hizo sin expresión de una advertencia sobre la fuerza de la declaración o la declaración en sí misma. Sólo dos declaraciones no pudieron lograr el consenso de la mayoría. Las declaraciones cubren consideraciones globales, el papel de las organizaciones sobre endometriosis, grupos de apoyo, centros o redes de conocimientos, el impacto de la endometriosis a lo largo de un curso de vida de la mujer y una gama completa de opciones de tratamiento para el dolor, infertilidad y otros síntomas relacionados con la endometriosis.

#### **LIMITACIONES, MOTIVOS DE PRECAUCIÓN**

Este proceso de consenso se diferenció del de desarrollo de la pauta oficial. Un grupo diferente de expertos internacionales de los que participan en este proceso probablemente habría generado declaraciones de consenso sutilmente diferentes.

#### **AMPLIAS IMPLICACIONES DE LOS HALLAZGOS**

Esta es la primera vez que un gran consorcio global, con la participación de 34 de las mayores organizaciones de endometriosis de los cinco continentes, se convocó para una evaluación sistemática de las mejores evidencias actualmente disponibles sobre el manejo de la endometriosis para llegar a un consenso. Además participaron 18 organizaciones médicas internacionales y representantes de 16 organizaciones nacionales, incluyendo grupos de apoyo laicos, lo que generó la entrada de las mujeres que sufren de endometriosis.

## **La transferencia de metformina a través de la placenta está mediada por el transportador de cationes orgánicos 3 (OCT3/SLC22A3) y la proteína de extrusión de toxinas y múltiples drogas 1 (MATE1/SLC47A1)**

*Transfer of metformin across the rat placenta is mediated by organic cation transporter 3 (OCT3/SLC22A3) and multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1/SLC47A1) protein*

*Abmadimoghaddam D, Staud F.*

*Department of Pharmacology and Toxicology, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic  
Reprod Toxicol. 2013;39:17-22.*

### **Resumen**

En nuestros estudios previos hemos descrito la expresión y función del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT3) y la proteína de extrusión de toxinas y múltiples drogas 1 (MATE1) en la placenta de rata. Dado que la metformina es un sustrato de OCT3 y MATE1, en este estudio utilizamos el modelo de perfusión dual en la placenta de rata para investigar la función de estos transportadores en el pasaje de metformina a través de la placenta.

Observamos que el *clearance* transplacentario de metformina ocurre en forma concentración-dependiente

tanto en dirección materno-fetal como fetal-materna. Asimismo, la metformina cruza la placenta del compartimiento fetal al materno incluso en forma contraria al gradiente de concentración. Este transporte fue completamente inhibido por MPP(+), un inhibidor común a OCT3 y MATE1. Además, observamos que el gradiente de protones en dirección opuesta lleva a la secreción de metformina de la placenta a la circulación materna, lo que confirma el eflujo apical de metformina desde los trofoblastos mediado por MATE1. En conclusión, sugerimos un importante rol de OCT3 y MATE1 en la transferencia transplacentaria de metformina.



## **I Curso BIANUAL de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva en la Provincia de Córdoba 5/2013 - 12/2014**

Con una convocatoria de 112 alumnos.  
Destinado a Médicos y Bioquímicos.



# Encuentro Académico de Residencias Médicas

## V Jornadas de SAEGRÉ para Residentes

**Viernes 8 de noviembre de 2013**

Directores Dra. Marisa Geller - Dra. Martina Carro  
Coordinadora Dra. Constanza Franco

<b>Programa</b>	13:30 a 14:15 h.	• <b>Inscripción - Lunch.</b>
	14:15 a 15:00 h.	• <b>Alteraciones del ciclo.</b> - Clasificación de la anovulación. - Tratamiento de la anovulación. - Casos clínicos (2). - Caso clínico (1).
	15:00 a 16:00 h.	• <b>Fertilidad.</b> - Estudio de la pareja infértil. - Esquemas de estimulación para baja complejidad. Inseminación intrauterina. - Tratamientos de alta complejidad. Nuevas técnicas. - Casos clínicos (2).
	16:00 a 16:30 h.	• <b>Café.</b>
	16:30 a 17:30 h.	• <b>SOP.</b> - Diagnóstico. - Tratamiento del SOP sin deseo de fertilidad. - Tratamiento del SOP con deseo de fertilidad. - Casos clínicos (2).
	17:30 a 18:30 h.	• <b>Anticoncepción.</b> - Nuevos métodos anticonceptivos. - Nuevos anticonceptivos orales. - ACO en situaciones especiales: casos clínicos (2). - Casos clínicos (2).

#### Lugar de realización

Aula de Capacitación Montpellier, México 3411 - C. A. Bs. As. - [www.montpellier.com.ar](http://www.montpellier.com.ar)

Por motivos de seguridad deberá presentar el original de su Matrícula Profesional o Documento de Identidad previo al ingreso a nuestra Aula de Capacitación. Caso contrario no podrá acceder al evento programado.

#### Inscripción

Enviando por mail a [rel\\_profesionales@montpellier.com.ar](mailto:rel_profesionales@montpellier.com.ar)/[mgeller@arnet.com.ar](mailto:mgeller@arnet.com.ar)/[mcarro@cegyr.com](mailto:mcarro@cegyr.com) o por tel: 4127-0164 los siguientes datos: curso que desea realizar, nombre y apellido.

**Sin arancel**  
**Se otorgará certificado**  
(se enviarán por correo electrónico)

## Calendario de Eventos

### Eventos nacionales

#### Noviembre de 2013

■ **LVIII Reunión Científica Anual de Investigación Clínica**

Mar del Plata, Argentina

20 al 23 de noviembre

Informes e inscripción: [www.saic.org.ar](http://www.saic.org.ar)

#### Diciembre de 2013

■ **XIV Congreso Internacional de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de la Provincia de Buenos Aires**  
■ **XXV Jornadas Internacionales de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Mar del Plata**

Hotel Sheraton, Mar del Plata, Argentina

4 al 6 de diciembre de 2013

Informes e inscripción: <http://sogba.org.ar/congreso/>

#### Abril de 2014

■ **IX Congreso Argentino de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, VIII Encuentro Latinoamericano de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva**

Buenos Aires, Argentina

27 al 29 de abril de 2014

Informes e inscripción: <http://www.saegre.org.ar>

#### Mayo de 2014

■ **XXII Congreso Internacional SOGIBA 2014**

29 al 31 de mayo de 2014

Buenos Aires Sheraton Hotel

Informes e inscripción: <http://www.sogiba.org.ar/>

### Eventos internacionales

#### Noviembre de 2013

■ **The 3rd World Congress of the International Society for Fertility Preservation (ISFP)**

7 al 9 de noviembre

Valencia, España

Informes e inscripción: [www.comtecmed.com](http://www.comtecmed.com)

■ **Ovarian Club III**

París, Francia

14 al 17 de noviembre

Informes e inscripción: <http://comtecmed.com/oc/2013/>

■ **Building Consensus out of Controversies in Maternal and Fetal Medicine (BCMFM)**

Shangai, China

21 al 23 de noviembre

Informes e inscripción: <http://www.comtecmed.com/bcmfm/2013/Default.aspx>

■ **Jornada Hiperplasia Suprarrenal Congénita 2013: Decisiones Terapéuticas, Consejo Genético y Seguimiento en Formas no Clásicas y en Prevención Prenatal. Grupo de Trabajo HSC de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica**

Madrid, España

22 de noviembre

Informes e inscripción: <http://www.seep.es/cursos/hsc/>

#### Febrero de 2014

■ **The 2nd International Conference on Nutrition and Growth**

Barcelona, España

30 de enero - 1° de febrero

Informes e inscripción: [Nutrition\\_and\\_Growth\\_2014@mail.vresp.com](mailto:Nutrition_and_Growth_2014@mail.vresp.com)

#### Marzo de 2014

■ **The power of programming 2014. International Conference on Developmental Origins of Adiposity and Long-Term Health**

Munich, Alemania

13 al 15 de marzo de 2014

Informes e inscripción: <http://munich2014.project-earlynutrition.eu/index.html>

#### Mayo de 2014

■ **12ª World Congress on Endometriosis**

Sao Paulo, Brasil

30 de abril al 3 de mayo de 2014

Informes e inscripción: <http://endometriosis.ca/world-congress/wce2014/>

■ **16th European Congress of Endocrinology**

Wroclaw, Polonia

3 al 7 de mayo de 2014

Informes e inscripción: <http://www.ece2014.org/>

## Reglamento de Publicaciones

### Generalidades

Se podrán enviar artículos para publicar en las siguientes secciones: Trabajo original de Investigación (requiere de resultados originales, no publicados previamente en otras Revistas Nacionales e Internacionales); Actualización; Revisión; Casos clínicos (en estas tres secciones los trabajos se realizarán por invitación del Comité Editorial, deben ser originales, no publicados previamente en Revistas Nacionales e Internacionales y deberán citarse las fuentes de los mismos); y Correo de lectores.

Los manuscritos deben tipearse 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: Trabajo original de Investigación; Trabajos distinguidos; Actualización; Revisión; Análisis crítico; Casos clínicos; Novedades bibliográficas; Sesión científica; Simposio; Cursos; Correo de lectores; Calendario de eventos; Reglamento de publicaciones.

### 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*

### Actualizaciones y Revisiones

Se deberá incluir un resumen de menos de 250 palabras en castellano y en inglés, y hasta 6 palabras clave.

### Trabajos originales de investigación

Se deberá configurar el manuscrito de la siguiente forma: Resumen en castellano e inglés, que deberá incluir el objetivo, diseño, metodología, los resultados y las conclusiones, de extensión no superior a las 250 palabras. Hasta 6 palabras clave. 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 solicita prestar especial atención para incluir y utilizar el formato apropiado al citar las 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 debe ser citado y en caso de ser mayor a un resumen (250 palabras), deberá estar acompañado de un consentimiento por escrito que otorgue el permiso a la REVISTA DE SAE GRE para su reproducción.