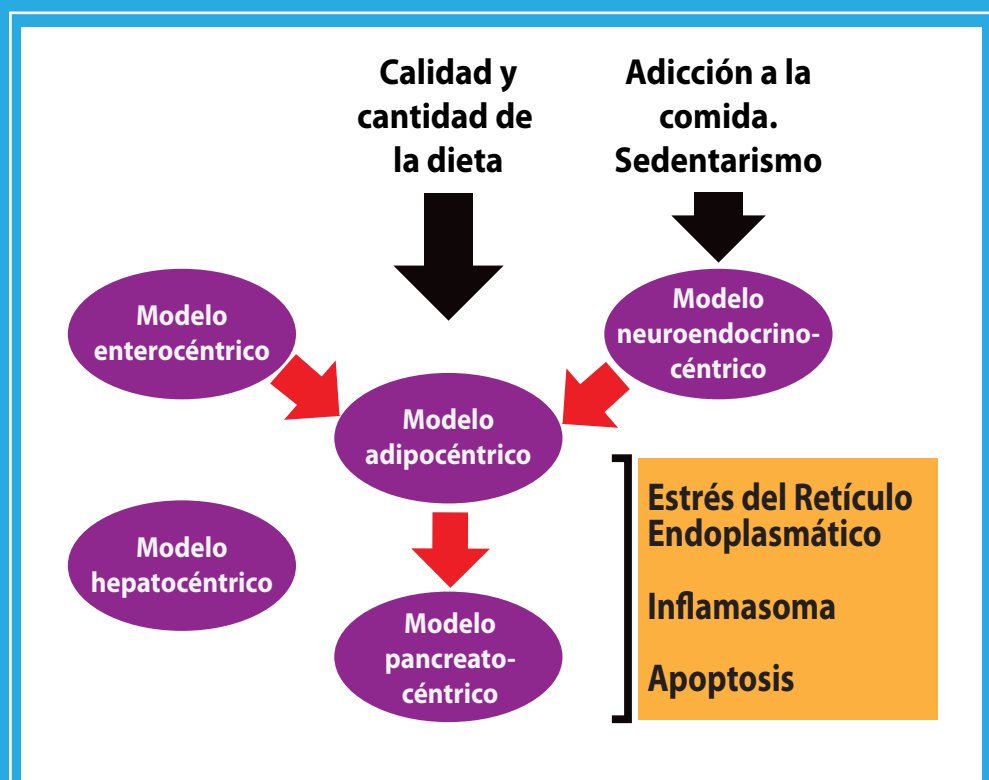


Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



Contenido de este número:

- Estudio del semen asistido por computadora, una herramienta superadora
Parte 2: su aplicación a la clínica andrológica
- Marcadores de remodelamiento óseo en la osteoporosis
- Aspectos legales de la criopreservación en la Argentina
- Síndrome metabólico y psicofármacos, un fenómeno creciente y peligroso. Parte 1
- La relación entre las características metabólicas y los niveles de TSH en el síndrome del ovario poliquístico es modulada por el peso corporal: un estudio de *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



AFILIADA A LA INTERNATIONAL SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY (ISGE), A LA ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA (ALEG) Y A LA FEDERACIÓN LATINA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA (FLEG)

Año 24 • Volumen XXIV • N° 1 • Abril de 2017 • ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

COMISIÓN DIRECTIVA 2017

Presidenta: **Dra. Sandra Demayo**
Vicepresidenta: **Dra. María Teresa Nofal**
Secretaria: **Dra. Adriana Monastero**
Prosecretaria: **Dra. Viviana Mesch**

Tesorera: **Dra. Claudia Peyrallo**
Profesora: **Dra. Laura Mitelberg**
Vocales Titulares: **Dra. Ma. Belén Pérez Lana, Dr. Gabriel Faraj, Dra. Roxana Reynoso, Dra. Alicia Jawerbaum**
Vocales Suplentes: **Dra. Constanza Franco, Dra. Lara Miechi, Dra. Claudia Vélez, Dra. Jimena Soutelo**

COMITÉ EDITORIAL

Directora de Publicaciones: **Dra. Alicia Jawerbaum**, Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora Principal del CONICET, Directora del Laboratorio de Reproducción y Metabolismo del CEFYBO-CONICET, Facultad de Medicina (UBA), CABA, Argentina.

Subdirector: **Dra. Claudia Peyrallo**, Médica Ginecóloga Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Integrante de la Sección Reproducción del Servicio de Ginecología del Hospital Rivadavia, Jefa de Endocrinología Ginecológica del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Fundación Favalaro, Docente (UBA), CABA, Argentina. **Dra. Roxana Reynoso**, Doctora en Bioquímica (UBA), Especialista en Endocrinología ABA-SAEM, Bioquímica especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE), Docente II Cátedra de Fisiología, Facultad de

Medicina (UBA), Investigadora Laboratorio de Endocrinología (UBA), CABA, Argentina.

Colaboradores: **Dra. Rosa Inés Barañao**, Doctora en Ciencias Biológicas (UBA), Investigadora Independiente del CONICET en IBYME-FIBYME (CONICET), Profesora Titular de Inmunología, Universidad Maimónides, CABA, Argentina. **Dra. Laura Estela Boero**, Bioquímica por la Universidad Nacional de Tucumán, Doctora en Bioquímica (UBA), Área Bioquímica Clínica, Especialista en Bioquímica Clínica, Área Endocrinología, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Docente con Formación Pedagógica en Enseñanza Universitaria, Orientación Ciencias de la Salud, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), CABA, Argentina. **Dr. Gabriel Faraj**, Endocrinólogo Universitario, Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Subjefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Churrucá-Visca, Subdirector de la Carrera

de Médicos Especialistas en Endocrinología (UBA), CABA, Argentina. **Dra. Adriana Monastero**, Ginecóloga y Obstetra (UBA), Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE), Magíster en Psiconeuroinmunoendocrinología Universidad Favalaro, CABA, Argentina, Fellow del American College of Gynecology and Obstetrics. **Dra. Luciana Porrafi**, Médica Ginecóloga y Obstetra, Especialista en Medicina Endocrina y Reproductiva, Médica asociada en el Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER), Médica de la Sección de Reproducción del Hospital Bernardino Rivadavia, CABA, Argentina. **Dra. Mariela Bilotas**, Doctora en Ciencias Biológicas (UBA), Investigadora Adjunta del CONICET, Laboratorio de Inmunología de la Reproducción, IBYME-CONICET. **Dra. Jimena Soutelo**, Médica Especialista en Endocrinología (UBA), Especialista en Diabetes (SAD), Médica de Planta del Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Churrucá-Visca, CABA, Argentina.

Propietaria:

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Domicilio Legal de la Revista:

Viamonte 2660, piso 6° of. D (C1056ABR), CABA, Argentina
Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor:
Exp. N° 5.331.907. ISSN 1515-8845 (impresa)
ISSN 2469-0252 (en línea). Periodicidad: semestral

Edita:

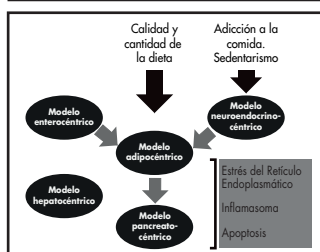
Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.
Socio Gerente: Facundo Lugones
Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti
Coordinación Editorial: Ed. Carolina Bustos
Diseño gráfico: Marisa Kantor
Av. Acoyte 25, 4° piso, of. E (C1405BFA), CABA, Argentina. Tel.: (011) 4903-1090/2210
E-mail: administracion@editorialogica.com.ar

Año 24 • Volumen XXIV • N° 1 • Abril de 2017

Imprenta: Gráfica Offset SRL. Domicilio: Santa Elena 328, CABA, Argentina

La presente edición está impresa en papel libre de cloro.

Tapa



Distintos modelos o aproximaciones que pueden usarse para explicar la génesis del Síndrome Metabólico y sus complicaciones. Se muestran también cada uno los factores externos que pueden gatillar e iniciar la evolución del cuadro.

SUBCOMISIONES 2017

Comité Científico

Presidente

Dr. Gabriel Fiszbajn

Integrantes

Dr. Manuel Nölting
Dr. Sebastián Gogorza
Dra. Susana Kopelman
Dra. Nora Moses
Dra. Alicia Jawerbaum
Dr. Domingo Mugnolo
Dra. María Teresa Nofal
Dra. María Belén Pérez Lana
Dra. Claudia Peyrallo
Dra. Susana Pilnik

Directores de Cursos

*Capacitación Superior
Buenos Aires*

Dr. Gabriel Fiszbajn
Dra. Laura Mitelberg
Dra. Claudia Peyrallo

*Curso Universitario de
Especialización La Plata*

Dr. Orlando Forestieri
Dra. Susana Kopelman
Dra. Susana Pilnik
Dr. Domingo Mugnolo

*Capacitación Superior
Bahía Blanca*

Dra. Sandra Antista
Dr. Damián Branca
Dra. María José Iturria
Dra. Karina Tozzi

*Capacitación Superior
Córdoba*

Dr. Natalio Kuperman
Dra. Viviana Mesch
Dra. Mónica Nãñez
Dra. María Belén Pérez Lana

*Capacitación Superior
Rosario*

Dra. Mabel Martino
Dra. Graciela Ortiz

*Capacitación Superior
San Juan*

Dra. Graciela Schabelman
Dra. Claudia Vélez
Dra. Alejandra Belardo
Dra. Claudia Firpo

Coordinadores de Curso

De Buenos Aires

Dra. Lorena Giannoni
Dra. Estela Rey

De La Plata

Dra. María Belén Pérez Lana
Dra. Karina Tozzi

De Bahía Blanca

Dra. María Laura Cesarato
Dra. Marina Gelin
Dra. Karina Sternberg

De Córdoba

Dra. Lara Miechi
Dra. Valeria Servetti

De Rosario

Dra. Gabriela Ferretti
Dra. Gloria Cohen
Dra. Alejandra Hallberg
Dra. Cristina Cortez
Dra. María Teresa Delfino
Dra. Claudia Vieder
Dra. Ivonne Guinle
Dra. Adriana Javkin
Dra. Andrea Elías

De San Juan

Dra. Roxana Reynoso
Dra. Fabiana Sayegh

Comité de Certificación y Recertificación

Coordinadoras:

Dra. Susana Kopelman
Dra. Roxana Reynoso

Miembros:

Dr. Manuel Nölting
Dr. Héctor Miechi
Dra. Graciela Lewitan
Dra. Viviana Mesch
Dr. Gabriel Faraj

Página WEB

Coordinadoras:

Dra. Viviana Mesch
Dra. Susana Pilnik

Integrantes:

Dra. Marina Gelin
Dra. Constanza Franco
Dra. Laura Mitelberg
Dra. Florencia Salort
Dra. Valeria Servetti

Delegados Sociedades Internacionales

Dr. Manuel Nölting
Dra. Susana Pilnik

Filiales

Filial Sur

Directora: Dra. María José Iturria
Filial NOA

Director: Dr. Néstor Zurrueta

Filial Litoral

Directores:

Dra. Irma Mirian Ré
Dr. Sergio Ghersevich
Filial Cuyo. Sede San Juan
Directora: Dra. Graciela Schabelman
Filial Córdoba Centro
Director: Dr. Natalio Kuperman
Filial Bariloche
Director: Dr. Fabián Gómez Giglio

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Viamonte 2660, piso 6°, of. D (C1056ABR), (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (5411) 4961-0290. Email: saegre@saegre.org.ar. Sitio web: www.saegre.org.ar

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**
- Estudio del semen asistido por computadora, una herramienta superadora
Parte 2: su aplicación a la clínica andrológica
Julia Ariagno, Patricia Chenlo, Gabriela Mendeluk 1
- ACTUALIZACIÓN**
- Marcadores de remodelamiento óseo en la osteoporosis
Silvina Mastaglia 6
 - Aspectos legales de la criopreservación en la Argentina
Mariana Rodríguez Iturburu 14
- REVISIÓN**
- Síndrome metabólico y psicofármacos, un fenómeno creciente y peligroso. Parte 1
Héctor Alejandro Serra, Daniel Oscar Fadel 26
- ANÁLISIS CRÍTICOS POR EXPERTOS DE TRABAJOS SELECCIONADOS**
- La relación entre las características metabólicas y los niveles de TSH en el síndrome del ovario poliquístico es modulada por el peso corporal: un estudio de *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico
Comentario: Dra. Karina Tozzi 36
- COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO**
- Criterios, prevalencia y fenotipos del síndrome del ovario poliquístico
Comentario: Dra. Marisa Geller 38
- NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA**
- Efectos del inositol en mujeres con SOP: revisión sistemática de ensayos controlados y aleatorizados 40

INDEX

- ORIGINAL ARTICLE**
- *Computer assisted semen analysis, an overcoming tool*
Part 2. its application to the andrological clinic
Julia Ariagno, Patricia Chenlo, Gabriela Mendeluk 1
- UPDATES**
- *Bone turnover markers in osteoporosis*
Silvina Mastaglia 6
 - *Legal issues of cryopreservation in Argentina*
Mariana Rodríguez Iturburu 14
- REVIEW**
- *Metabolic syndrome and psychotropic drugs, an increasing and dangerous phenomenon. Part 1*
Héctor Alejandro Serra, Daniel Oscar Fadel 26
- CRITICAL ANALYSIS OF SELECTED ARTICLES: EXPERTS' OPINIONS**
- *The link between metabolic features and TSH levels in polycystic ovary syndrome is modulated by the body weight: an euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp study*
Comment: Dr. Karina Tozzi 36
- ARTICLE COMMENT**
- *Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome*
Comment: Dr. Marisa Geller 38
- NOVEL ARTICLE**
- *Effects of inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials* 40

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

Generalidades

Se podrán enviar artículos para publicar en las siguientes secciones: Trabajo original de Investigación (requiere 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

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

• En Prensa

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

• Textos electrónicos, bases de datos y programas informáticos

7. 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://lcmrvel.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

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

Se deberá incluir la leyenda: Conflicto de interés: ninguno o especificar el conflicto de interés existente. Todo material tomado de otras fuentes, incluyendo figuras y/o tablas, 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 SAEGRE para su reproducción.

Estudio del semen asistido por computadora, una herramienta superadora

Parte 2: su aplicación a la clínica andrológica

Computer assisted semen analysis, an overcoming tool Part 2: its application to the andrological clinic

Julia Ariagno, Patricia Chenlo y Gabriela Mendeluk

Laboratorio de Fertilidad Masculina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), CABA, Argentina

Contacto de la autora: Julia Ariagno

E-mail: jriagno@gmail.com

Correspondencia: Av. Córdoba 2351, 1^{er} piso, (C1120AAF), CABA, Argentina

Recibido: 15/11/2016 Aceptado 15/1/2016

Conflicto de interés: las autoras declaran no tener conflicto de interés.

Resumen

Los *softwares* de los sistemas CASA permiten caracterizar el movimiento de los espermatozoides (Ez) y proveen información acerca de sus velocidades, trayectorias, amplitud lateral de la cabeza y frecuencia del batido flagelar. La cinética espermática no es un proceso estático. Fisiológicamente se observó que el espermatozoide debe cambiar su patrón de movimiento en el momento de la fecundación, aumentando la fuerza y la frecuencia de batido del flagelo. Este patrón de movimiento, denominado hiperactivación, ocurre habitualmente durante el proceso de capacitación en el tracto reproductor femenino. *In vitro*, incubando espermatozoides en medios adecuados puede lograrse capacitación espermática evidenciada a través del patrón de movimiento hiperactivo. Los resultados del laboratorio suelen emplearse para el seguimiento de los pacientes después de un tratamiento. El médico desea conocer si hay o no una mejoría posterior a su intervención. Una patología frecuente en la infertilidad masculina es el varicocele. Esta vórice provoca alteraciones en la espermatogénesis y en la maduración epididimaria de los espermatozoides, por lo cual suele tratarse, especialmente cuando el varón busca fertilidad, o hay dolor o molestias. La respuesta clínica al tratamiento quirúrgico es controvertida cuando se evalúan, por el método subjetivo, la movilidad y la morfología. Los sistemas CASA, en cambio, proporcionan otros datos acerca de sus velocidades y trayectorias.

Objetivo: en esta oportunidad sintetizaremos dos instancias en las que estos sistemas brindan información con valor clínico: el movimiento hiperactivo y la cinética espermática para el seguimiento de los pacientes varicocelelectomizados.

Palabras clave: laboratorio de andrología, análisis del semen asistido por computadora (CASA), movimiento hiperactivo, movilidad espermática, varicocele.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 1 Abril de 2017: 01-06

Abstract

CASA Software systems characterize sperm kinetic, providing information about their velocity, amplitude of lateral head displacement, and flagellar beating frequency. It is not a static process. Physiologically it has been observed that the sperm must change its pattern of movement at the moment of fertilization, increasing the strength and frequency of tail beating. This pattern of movement, called hyperactivation, usually occurs during the capacitation process in the female reproductive tract. Sperm capacitation can be achieved in vitro, by their incubation in suitable media, showing the hyperactivation sperm pattern. Laboratory results are often used for monitoring patients' response to treatment. The physician needs information regarding improvement after medical intervention. A common disease in male infertility is varicocele. This pathology causes alterations in spermatogenesis and sperm epididymal maturation. Patients are operated especially when they are looking for fertility or suffer of pain or discomfort. Clinical response to surgical treatment is controversial while considering subjective motility and morphology. CASA systems provide better information about sperm speeds and trajectories.

Objective: in this opportunity, we will synthesize two instances in which these systems provide information with clinical value: the hyperactivated motility and sperm kinetic for monitoring varicocelelectomized patients.

Key words: andrology laboratory, computer aided sperm analysis (CASA), hyperactive movement, sperm motility, varicocele.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 1 Abril de 2017: 01-06

INTRODUCCIÓN

Los parámetros básicos del estudio del semen: movilidad, morfología y concentración, proporcionan información sobre el estado clínico de un individuo y constituyen una herramienta útil para inferir la función reproductiva del varón.

La tendencia actual de los estudios bioquímicos es la objetivación de estos incrementando así la reproducibilidad y repetitividad entre operado-

res y laboratorios. El surgimiento de los sistemas CASA lo ha logrado, en parte. Para su utilización en el laboratorio de andrología, deben ser validados para el propósito clínico para el que se emplean. En la primera parte hemos hecho referencia a la validación de un sistema *CASA Sperm Class Analyzer*[®] (CASA, SCA) de la firma Microptic, y estimado los valores de referencia con donantes sanos y fértiles^{1,2}. Los *softwares* de los sistemas

CASA permiten caracterizar el movimiento de las células espermáticas, y proveen información acerca de sus velocidades ($\mu\text{m/s}$), trayectorias (LIN), amplitud lateral de la cabeza (ALH) y frecuencia del batido flagelar por lo que son un instrumento interesante para los laboratorios de andrología.

La cinética espermática no es un proceso estático. Fisiológicamente, se observó que el espermatozoide debe cambiar su patrón de movimiento en el momento de la fecundación, aumentando la fuerza y la frecuencia de batido del flagelo. Este patrón de movimiento, denominado hiperactivación, ocurre habitualmente durante el proceso de capacitación en el tracto reproductor femenino. *In vitro*, incubando espermatozoides en medios adecuados, puede lograrse capacitación espermática, evidenciándola mediante sistemas que evalúan velocidad, linealidad y amplitud de la cabeza, para determinar qué porcentaje de la población espermática ha logrado la hiperactivación.

Los resultados del laboratorio suelen emplearse para el seguimiento de los pacientes después de un tratamiento. El médico desea conocer si hay o no una mejoría posterior a su intervención. Una patología frecuente en la infertilidad masculina es el varicocele, una dilatación de las venas del cordón espermático que drenan los testículos, las cuales se vuelven tortuosas y alargadas. Esta várice provoca alteraciones en la espermatogénesis y en la maduración epididimaria de los espermatozoides, por lo que suele tratarse, en especial cuando el varón busca fertilidad, o tiene dolor o molestias. La respuesta clínica al tratamiento quirúrgico es controvertida cuando se evalúan los parámetros básicos de estudio subjetivo, como recuento, movilidad y morfología. Los sistemas CASA pueden proporcionarnos otros datos acerca de sus velocidades y trayectorias.

En esta oportunidad sintetizaremos dos instancias en las que, a nuestro entender, estos sistemas brindan información con valor clínico: el movimiento hiperactivo y la cinética espermática para el seguimiento de los pacientes con cirugía del varicocele.

OBJETIVO

Los sistemas CASA brindan una vasta información acerca de las características cinéticas de los espermatozoides, que no puede lograrse con el método subjetivo. Sin embargo, toda esta información, si no se acompaña de su correspondiente valor clínico, no será de gran ayuda para el médico tratante.

En esta segunda parte y como continuación del trabajo que describe la estandarización y validación

del método CASA, publicado en Revista SAEGRE en Junio de 2016 (vol 23, pag 9-17), nos proponemos transmitir nuestra experiencia del valor clínico superador del método subjetivo de los parámetros cinéticos aportados por estos equipos, producto de nuestra investigación.

El movimiento hiperactivo y su aplicación a la clínica

El movimiento hiperactivo fue definido por Yanagimachi en 1969, quien lo observó en espermatozoides de hámster dorado obtenidos del epidídimo tras incubarlos con líquido oviductal durante 3 horas. Lo describe como un movimiento extraordinariamente activo que se observa en casi todos los espermatozoides y que se caracteriza por su amplio bateo flagelar. Este tipo de movimiento fue concomitante con la reacción acrosomal y pudo observarse en la porción ampular del oviducto en el momento de la fertilización. Facilitaría así la propulsión necesaria para atravesar el *cumulus oosforus* y la zona pelúcida. En esta primera descripción se acotó la observación al animal en estudio cuestionándose si se trataba de un fenómeno que podía alcanzar a otros mamíferos³. Desde entonces, la hiperactivación se identificó en 15 especies de mamíferos. Las imágenes en el semen humano no fueron tan contundentes. Incluso, Yanagimachi dudó de su existencia en el hombre⁴. En 1984, Burkman observó que el movimiento hiperactivo se manifestaba solo en el 20% de los espermatozoides humanos luego de ser incubados durante 3 horas en un medio capacitante⁵. Los parámetros cinéticos que propone para caracterizar este movimiento son: velocidad curvilínea (VCL) $>100 \mu\text{m/s}$; LIN $<65\%$; ALH $>7,5 \mu\text{m}$. Estos parámetros cinéticos fueron adoptados por Hamilton Thorn para programar sus sistemas CASA. Observando espermatozoides humanos en situación capacitante, Suárez describe tres patrones de movimiento: el progresivo lineal rápido, el hiperactivo (equivalente al descrito por Yanagimachi) y un estado intermedio al que llama "transicional", indicando que en el caso del hombre la hiperactividad podría definirse como bifásica alternando entre estos dos últimos patrones. El espermatozoide pasaría de un estado a otro en forma dinámica⁶.

En busca de un biomarcador de funcionalidad espermática

Estudiamos el movimiento hiperactivo en un intento de buscar indicadores fisiológicos de competencias funcionales del espermatozoide. La hi-

peractivación es un cambio funcional en el patrón de movimiento que ocurre habitualmente durante el proceso de capacitación. Este patrón de movimiento se asocia a los últimos pasos o a la culminación de la capacitación *in vivo*, hecho difícil de probar en los seres humanos. En un Programa de Fertilización Asistida se observó que la hiperactividad fue mayor en las muestras seminales de los hombres que lograron fecundar que en aquellos que no lo lograron⁷. El *seteo* para hiperactividad establecido por SCA Microptic es “VCL >35 $\mu\text{m/s}$; STR >85%; ALH >2,5 μm ”. Recordemos que el sistema define el espermatozoide de grado A como aquel que cumple con los siguientes parámetros cinéticos: “VCL >35 $\mu\text{m/s}$; LIN >50%; STR >80%”. Si comparamos el espermatozoide hiperactivo con el de grado A –el espermatozoide hiperactivo sería un tipo particular de espermatozoide de grado A–, lo visualizaríamos como rápido y quizá más lineal, pero lo más importante es que evidenciaría una amplitud lateral de la cabeza superior. Esta descripción se ajusta a lo descrito por Suárez como movimiento hiperactivo de “transición”. La cinética observada depende, en gran medida, de las condiciones de trabajo. En nuestro caso, al usar cámaras de 10 μm^1 de profundidad y limitar así el movimiento flagelar, probablemente nunca podamos observar el clásico movimiento hiperactivo. Creemos que el patrón de movimiento descrito en nuestras condiciones de trabajo nos está revelando el tan deseado biomarcador de funcionalidad espermática.

Medias y rangos de hiperactividad en hombres fértiles. Relación con otras pruebas funcionales

En un grupo de hombres con fertilidad probada pudimos estimar medias y rangos para el porcentaje de espermatozoides hiperactivos en condición capacitante a distintos tiempos (Tabla 1)². La hiperactividad aumentó después del *swim-up* (una hora) y alcanzó su valor máximo a las 5 horas, mientras que la fosforilación en la tirosina fue máxima a las 18 horas. En ninguno de los tiempos estudiados la hiperactividad se correlacionó con la fosforilación de proteínas en tirosina (inmunocitoquímica). Nuestros datos concuerdan con los presentados por Tateno y et al.⁸, quienes proponen que el camino de señales dependientes del AMPc/PKA, cuyo punto final es la fosforilación de proteínas en tirosina, se desencadena *a posteriori* a que se manifieste el movimiento hi-

peractivo⁸. Llamativamente, los espermatozoides de ratones tratados con ionóforo de Ca^{2+} A23187 fertilizaron el 95% de los ovocitos en presencia de un inhibidor de la PKA, que derivaron en crías normales. Si estos hallazgos pudieran probarse en seres humanos atribuirían aún mayor valor clínico al marcador en estudio.

Prueba funcional	Media	Rango
Espermatozoides mov. prog. totales pos <i>swim-up</i> ($\times 10^6$)	19,4	1,5 a 232,4
Recuperación (%)	41	5 a 97
Sobrevida a las 18 horas (%)	60	1 a 90
Proteínas fosforiladas en tirosina a 1 hora (%)	3	0 a 26
Proteínas fosforiladas en tirosina a 5 horas (%)	17	2 a 65
Proteínas fosforiladas en tirosina a 18 horas (%)	59	4 a 95
Motilidad hiperactiva a 1 hora (%)	19,4	2,5 a 41
Motilidad hiperactiva a 5 horas (%)	30	9,3 a 52,1
Motilidad hiperactiva a 18 horas (%)	10,8	0,4 a 23,9

Tabla 1: Medias y rangos de hiperactividad en hombres fértiles. Pruebas funcionales: *swim-up*, fosforilación en tirosina e hiperactivación.

Hiperactividad y mejoradores: pentoxifilina y hormona tiroidea

La astenozoospermia es la patología más frecuente en el laboratorio andrológico⁹. Nuestra hipótesis era que podía atribuirse a causas extrínsecas¹⁰ o intrínsecas al espermatozoide¹¹. Siempre nos interesó intentar mejorar este cuadro desde el laboratorio. Lo cierto es que no pudimos evaluar la mejora por el método subjetivo. Las observaciones personales no eran lo suficientemente sensibles para registrar los cambios sutiles en la movilidad. Recién con la incorporación del sistema CASA, que permite filmar las imágenes y obtener de ellas parámetros cinéticos que en realidad reflejan lo que le está ocurriendo a una “población de espermatozoides” en forma objetiva, empezaron a vislumbrarse las diferencias. Entonces pudimos documentar que el agregado de pentoxifilina producía un aumento del movimiento hiperactivo y que este cambio favorecía la recuperación de espermatozoides en la técnica

de *swim-up* o sobrenado, que es la que empleamos de rutina en nuestro laboratorio al decidirse una fertilización asistida de baja complejidad¹². Si bien en el 57% de las muestras estudiadas de pacientes que consultaban por infertilidad se incrementó el número de espermatozoides seleccionados con pentoxifilina, desde un punto de vista matemático solo el 19% de ellas logró superar la barrera de los cinco millones de espermatozoides móviles progresivos, que es la deseada para abordar una inseminación intrauterina¹³.

El agregado de hormona tiroidea a muestras seminales incrementó, en nuestras manos, el movimiento hiperactivo de los espermatozoides. Este original hallazgo de nuestro laboratorio evidencia, por primera vez, el efecto “no genómico” de la hormona sobre los espermatozoides. Los estudios descritos referidos al agregado de pentoxifilina nos orientaron a pensar en la hormona como un probable mejorador por evaluar en las preparaciones para fertilización asistida de baja complejidad^{14,15}.

Utilidad del CASA en la evaluación de la cirugía del varicocele

Si bien la comunidad científica reconoce que los CASA logran una evaluación objetiva de la cinética espermática, en nuestra opinión están subutilizados debido a la falta de trabajos que documenten su valor clínico¹⁵.

El varicocele es la causa más frecuente de infertilidad masculina. Esta condición puede detectarse en 19 a 41% de los pacientes con infertilidad primaria, y en 45 a 81% de las personas con infertilidad secundaria^{16,17}. El impacto de la reparación del varicocele sobre la fecundidad sigue siendo uno de los temas más controvertidos y de debate en cada reunión científica de andrología. Los parámetros para evaluar la fertilidad masculina, como el conteo de espermatozoides, la movilidad subjetiva y la morfología, proporcionan conclusiones controvertidas según diferentes autores o no son lo suficientemente precisos para definir la respuesta clínica al tratamiento quirúrgico^{18,19}.

En nuestro laboratorio realizamos una experiencia con hombres con varicocele antes y después de la varicocelectomía y demostramos que el método CASA, a diferencia del método subjetivo, evidencia cambios en los parámetros seminales poscirugía²⁰. Para este estudio se emplearon muestras de semen de varones sanos fértiles ($n=38$) y de pacientes infértiles con varicocele ($n=61$), que fueron analizadas según OMS 2010 (movilidad

y morfología espermáticas). Se utilizó el sistema CASA-SCA para medir los parámetros cinéticos y la concentración espermática.

Los parámetros seminales del grupo fértil se hallaban muy lejos de los de los pacientes, ya sea antes o después de la cirugía. No se halló mejoría significativa de la morfología espermática ($p=0,10$), la concentración [Sp/ml] ($p=0,52$), el recuento total [Sp/eyac] ($p=0,76$), la movilidad por el método subjetivo ($p=0,97$) ni los parámetros cinéticos ($p=0,30$) después de la varicocelectomía al analizar los dos grupos.

Tampoco se halló diferencia significativa al evaluar los datos de morfología ($p=0,91$), concentración [Sp/ml] ($p=0,10$), recuento total [Sp/eyac] ($p=0,89$) y movilidad por el método subjetivo ($p=0,77$) cuando se analizaron las muestras apareadas, o sea, individualmente antes o después de la cirugía, pero este estudio sí reveló que la mayoría de los parámetros cinéticos: VCL ($p=0,002$), VSL ($p=0,0004$), VAP ($p=0,0005$), LIN ($p=0,0005$), STR ($p=0,004$) y WOB ($p=0,0003$) mejoraron después de la cirugía. En consecuencia, se concluye que el CASA brinda resultados potencialmente útiles para la evaluación cuantitativa precisa de la respuesta del paciente a la varicocelectomía (Figura 1).

CONCLUSIONES

La validación de un sistema CASA, el SCA, nos ha permitido introducirlo en el laboratorio clínico, ya que cumple con los requisitos de calidad propuestos. Esta nueva metodología, además de proporcionar la concentración y la categorización de la movilidad espermática en forma objetiva, da información acerca de los parámetros cinéticos espermáticos. Sin embargo, es necesario, para informarlos, atribuirles un valor clínico. Desde su incorporación en el laboratorio, se han realizado diversos trabajos en busca de ello. Hemos presentado, en esta publicación, dos experiencias en las que hallamos una relación directa con estados fisiológicos, como la hiperactivación, y patológicos, como en el caso del varicocele.

La evaluación de la hiperactividad espermática de acuerdo con la estandarización, la validación y el *seteo* del sistema CASA® Microptic parece tener valor clínico, de acuerdo con la información aportada por la bibliografía y nuestra propia experiencia. Su aumento en condición basal auguraría mejores recuperaciones en las preparaciones para fertilización asistida de baja complejidad, mientras que el dato hallado en situación capa-

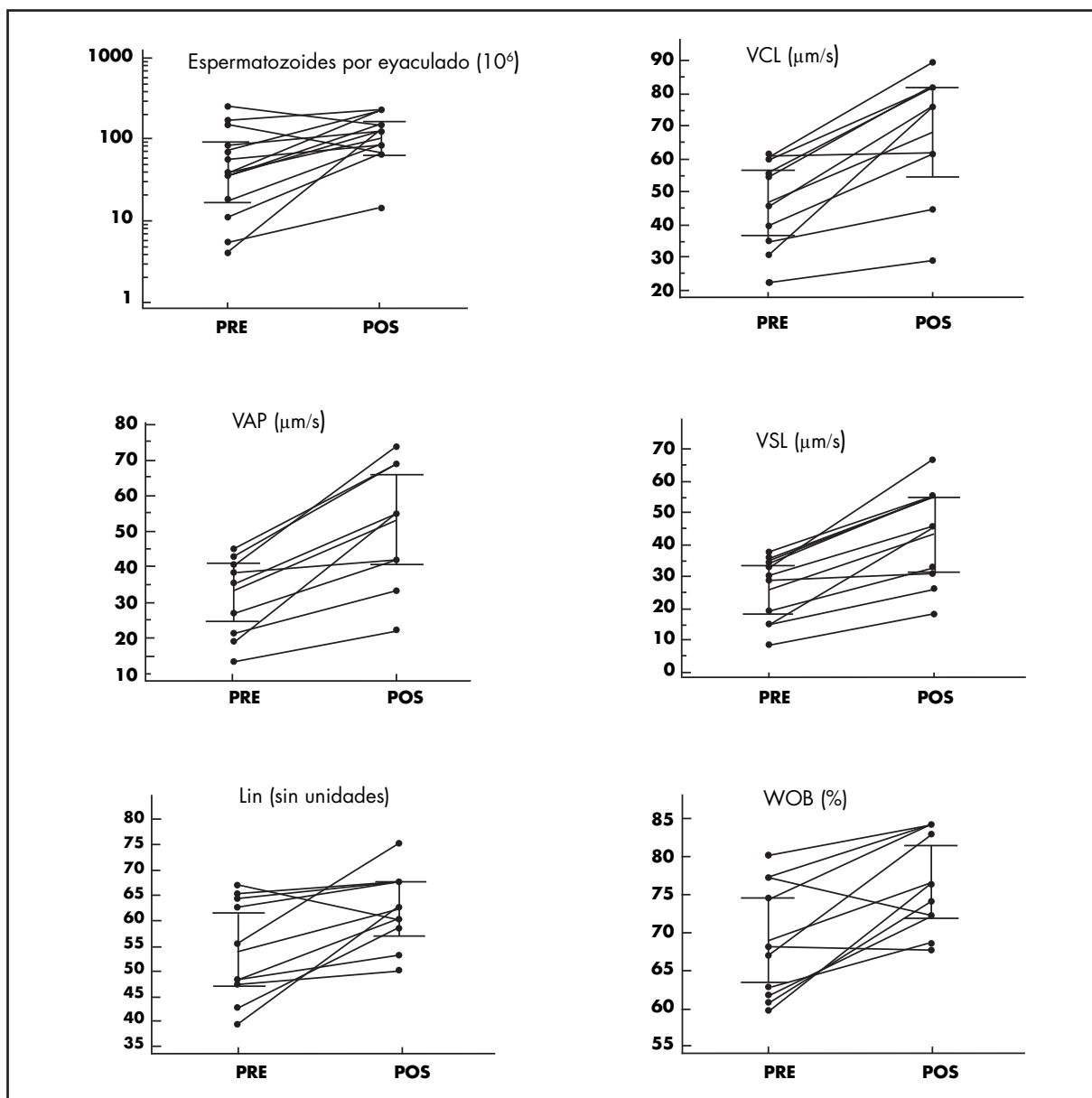


Figura 1: Parámetros cinéticos antes y después de la cirugía del varicocele en muestras apareadas. Precirugía (PRE), poscirugía (POS).

citante podría considerarse una prueba funcional objetiva, que puede incorporarse a la oferta de prestaciones del laboratorio andrológico.

Así como pudimos comprobar que el sistema CASA brinda resultados cuantitativos útiles para la evaluación precisa de la respuesta del paciente a la varicolectomía, consideramos que puede aportar datos de gran valor clínico para el diagnóstico y el seguimiento de otras patologías andrológicas que repercuten en la movilidad espermática.

REFERENCIAS

1. Chenlo P, Ariagno J, Pugliese M, Repetto H, Sardi Segovia L, Mendeluk G, Curi S. Estudio del semen humano: implementación de un método objetivo. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2013;47:61-9.
2. Curi SM, Repetto H, Chenlo P, Pugliese M, Ariagno J, Vázquez J, Sardi MR, Mendeluk GR. Verificación de los valores de referencia del estudio del semen según OMS 2010 en Buenos Aires. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2014;48(4).
3. Yanagimachi R. The movement of golden hamster spermatozoa before and after capacitation. *J Reprod Fertil* 1970;23:193-6.
4. Yanagimachi R. Mechanisms of fertilization in mammals. En: Mastroianni L, Biggers JD, Sandler WA (eds.). *Fertilization and embryonic development in vitro*. Nueva York: Plenum Press; 1981:181-2.
5. Burkman LJ. Characterization of hyperactivated motility by human spermatozoa during capacitation: comparison of fertile and oligozoospermic sperm populations. *Arch Androl* 1984;13(2-3):153-65.
6. Suárez S. Hyperactivated motility in sperm. *J Androl* 1996;17:331-5.
7. Burkman LJ. Discrimination between non hyperactivated and classical hyperactivated motility patterns in human spermatozoa using computerized analysis. *Fertil Steril* 1991;55:363-71.

8. Tateno H, Krapf D, Hino T, Sánchez-Cárdenas C, Darszon A, Yanagimachi R, Visconti PE. Ca²⁺ ionophore A23187 can make mouse spermatozoa capable of fertilizing in vitro without activation of cAMP-dependent phosphorylation pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:18543-8.
9. Curi SM, Ariagno JI, Chenlo PH, Mendeluk GR, Pugliese MN, Sardi Segovia LM, Repetto HE, Blanco AM. Asthenozoospermia: analysis of a large population. *Arch Androl* 2003;49:343-9.
10. Mendeluk G, González Flecha FL, Castello PR, Bregni C. Factors involved in the biochemical etiology of human seminal plasma hyperviscosity. *J Androl* 2000;21:262-7.
11. Mendeluk GR, Sardi-Segovia LM, Chenlo PH, Pugliese MN, Repetto H, Curi S, Ariagno J, Prentki Santos E, Páez P, Passanante EG, Palaoro LA. Assessment of human sperm protein tyrosine phosphorylation by immunocytochemistry in a clinical andrology laboratory. Preliminary data. *Biotech Histochem* 2009;84:321-8.
12. Mendeluk GR, Chenlo PH, Sardi-Segovia LM, Curi S, Ariagno J, Repetto H, Pugliese MN, Palaoro LA. Usefulness of pentoxifylline to improve semen quality. *Fertil Steril* 2010;94:e28.
13. Abdelkader AM, Yeh J. The potential use of intrauterine insemination as a basic option for infertility: a review for technology-limited medical settings. *Obstet Gynecol Int* 2009;584837.
14. Método in vitro para la capacitación de espermatozoides. Instituto Nacional de la Propiedad Industrial. Administración Nacional de Patentes. INPI Exp. 20130101645. Inventores: Gabriela R. Mendeluk, Mónica Rosales, Mercedes N. Pugliese y Patricia H. Chenlo. Presentado el 13 de abril de 2013.
15. Mendeluk GR, Rosales M. Thyroxin is useful to improve sperm motility. *Int J Fertil Steril* 2016;10:208-14.
16. Masson P, Brannigan RE. The varicocele. *Urol Clin North Am* 2014;41:129-44.
17. Samplaski MK, Agarwal A, Sharma R, Sabanegh E. New generation of diagnostic tests for infertility: review of specialized semen tests. *Int J Urol* 2010;17:839-47.
18. Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. *Eur Urol* 2011;59:455-61.
19. Ariagno JI, Mendeluk GR, Furlan MJ, Sardi LM, Chenlo PH, Curi SM, Pugliese MN, Repetto HE, Cohen M. Computer-aided sperm analysis: a useful tool to evaluate patient's response to varicolectomy. *Asian J Androl* [Epub ahead of print]. Consultado el 3 de marzo de 2017. Disponible en: <http://www.ajandrology.com/preprintarticle.asp?id=173441>
20. Samplaski MK, Yu C, Kattan MW, Lo KC, Grober ED, Zini A, et al. Nomograms for predicting changes in semen parameters in infertile men after varicocele repair. *Fertil Steril* 2014;102:68-74.

ACTUALIZACIÓN

Marcadores de remodelamiento óseo en la osteoporosis

Bone turnover markers in osteoporosis

Silvina Mastaglia; MD; PhD

Investigadora del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONICET)

Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), (UBA - CONICET). Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), CABA, Argentina

Contacto de la autora: Silvina R. Mastaglia

E-mail: silvinamastaglia@hotmail.com

Correspondencia: Av. Córdoba 2351 (C1120AAF), CABA, Argentina

Recibido 6/12/2016 Aceptado 6/02/2017

Conflicto de interés: la autora declara no tener conflicto de interés.

Resumen

La evidencia científica actual avala la utilidad clínica que presentan los marcadores de remodelamiento óseo (MRO) para controlar la eficacia de los tratamientos contra la osteoporosis. Sin embargo, los MRO tienen una capacidad limitada para predecir el riesgo de fractura.

La *International Osteoporosis Foundation* (IOF) y la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory* (IFCC) recomiendan el péptido aminoterminal del colágeno de tipo I (PINP) y el carboxilo terminal del colágeno de tipo I (CTX) como marcadores de referencia de la formación y la resorción ósea, respectivamente. Sin embargo, estos marcadores tienen ciertas limitaciones, como la falta de especificidad para el tejido óseo, la incapacidad para reflejar la actividad de los osteocitos o la aposición del periostio. Esta situación condujo al desarrollo de nuevos marcadores. Los estudios preliminares mostraron una asociación entre los nuevos MRO y el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas y en hombres ancianos. La información

Abstract

Current evidence continues to support the potential for bone turnover markers (BTMs) to provide clinically useful information particularly for monitoring the efficacy of osteoporosis treatment. However, BTMs have limitations in predicting incidental fractures.

The International Osteoporosis Foundation (IOF) and the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory (IFCC) have recommended the measurements of serum N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP) and C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX) as markers of bone formation and bone resorption, respectively. However, these markers have some limitations, including a lack of specificity for bone tissue, their inability to reflect osteocyte activity or periosteal apposition. To address these limitations, new developments in markers of bone metabolism have been recently achieved. Preliminary studies showed an association between new BTMs and risk fractures in postmenopausal women and elderly men.

clínica sobre ellos es aún limitada. Los próximos años serán cruciales para confirmar el potencial real que tienen para utilizarlos en la práctica clínica.

Palabras clave: marcadores de remodelamiento óseo, osteoporosis, riesgo de fractura.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 1 Abril de 2017: 06-14

Clinical data on them is still limited. The years to come will prove crucial to confirm the real potential BTMs in clinical practice.

Key words: bone turnover markers, osteoporosis, risk fracture.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 1 Abril de 2017: 06-14

INTRODUCCIÓN

El remodelamiento óseo es un proceso mediante el cual el organismo mantiene la homeostasis del calcio, permite la reparación de microtraumas óseos y constituye una respuesta de adaptación del hueso al estrés mecánico. La unidad básica multicelular (BUM) define la estructura histológica temporal, compuesta por el osteoclasto en el frente de la laguna de Howship y los osteoblastos por detrás de esta¹.

Durante la fase de resorción ósea, los osteoclastos degradan la matriz ósea y producen la liberación de los componentes que la constituyen. En cambio, durante la fase de formación, los osteoblastos sintetizan la matriz ósea denominada osteoide, que posteriormente se mineraliza y rellena así la cavidad de resorción.

Hay dos grupos de marcadores de remodelamiento óseo (MRO): los marcadores de formación y los marcadores de resorción (Tabla 1). Recientemente un panel de expertos convocados por la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) y la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory* (IFCC) propuso que el propéptido aminoterminal del colágeno de tipo I (*N-terminal propeptide of type I procollagen*, PINP) y el carboxilo terminal del colágeno de tipo I (*C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen*, CTX) fueran los marcadores de referencia de la formación y la resorción ósea, respectivamente².

Los MRO tienen el potencial clínico para evaluar el riesgo de fractura y controlar la respuesta terapéutica según el tipo de medicamento (anabólico o anticatabólico) utilizado para el tratamiento de la osteoporosis, y brindan información adicional y complementaria a la aportada por la densitometría. Entre sus ventajas se encuentran que pueden realizarse con muestras de sangre o de orina, son de fácil recolección y hay en la actualidad una gran cantidad de ensayos disponibles en el mercado. Sus limitaciones incluyen la variabilidad biológica y las múltiples metodologías usadas para la misma determinación.

Las fortalezas y debilidades de los MRO en la práctica clínica han sido consideradas por numerosas sociedades internacionales y guías desarrolladas por grupos de expertos, siendo recomendadas por algunas y desestimadas por otras³⁻¹⁰.

La presente es una actualización de la utilidad de los MRO para estimar el riesgo de fracturas por fragilidad ósea y controlar el tratamiento contra la osteoporosis.

Marcadores de formación
Osteocalcina (OC)
Fosfatasa alcalina ósea (FAO)
Propéptidos carboxilo y aminoterminal del colágeno de tipo I (PICP y PINP)
Marcadores de resorción
Telopéptido amino y carboxilo terminal del colágeno de tipo I (NTX y CTX)
Desoxipiridinolina (DPD)
Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP)

Tabla 1: Marcadores de remodelamiento óseo.

VARIABILIDAD ANALÍTICA Y PREANALÍTICA DE LOS MARCADORES DE REMODELAMIENTO ÓSEO

El nivel de un MRO puede estar influenciado por la variabilidad analítica (evaluada por el coeficiente de variación [CV] intraensayo e interensayo), la cual depende del método de medición usado y de la experiencia técnica; en la actualidad, se comercializan numerosos métodos de medición¹¹.

La variabilidad preanalítica tiene un importante efecto sobre los niveles de MRO. Hay numerosos factores que coexisten en un individuo y que pueden modificar esos niveles. Estos pueden clasificarse en modificables y no modificables. Entre los primeros se encuentran el ritmo circadiano, el momento del ciclo menstrual, la estación del año, la actividad física y los ejercicios, además de la condición de ayuno o de ingesta de comida. Los factores no modificables incluyen la edad, el sexo, el estado menopáusico, la raza, el uso de anticon-

ceptivos hormonales, el embarazo y la lactancia, la enfermedad y el tratamiento médico que esté recibiendo el paciente (Tabla 2).

Estos factores deben considerarse en el momento de interpretar el valor del MRO en la práctica clínica y en el contexto de los antecedentes clínicos del paciente.

1. MARCADORES DE REMODELAMIENTO ÓSEO Y ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA

1.1. Fundamento

La deficiencia de estrógeno que caracteriza a la menopausia produce un incremento de la tasa de remodelamiento óseo y un desbalance entre la formación y la resorción, lo que conduce a la pérdida de masa ósea^{12,13}. Por lo tanto, es lógico considerar que un aumento del remodelamiento óseo podría predecir el riesgo de fractura por pérdida de la masa ósea y por alteración en las propiedades del material.

1.2. Evidencia científica

Algunos estudios prospectivos y de casos y controles¹⁴⁻¹⁶ sugieren que el aumento de los niveles de los MRO predice el riesgo de fractura, con independencia de la edad, la densidad mineral ósea y el antecedente de fracturas previas. Esta asociación se observó en mujeres posmenopáusicas, pero no en hombres, en los que la incidencia de caídas fue el factor predictivo de fracturas más importante. El nivel de los MRO puede predecir fracturas osteoporóticas mayores, como de la cadera y vertebrales, pero no fracturas periféricas menores, y puede hacerlo

solo por un período no mayor de 5 años, en especial para los marcadores de resorción¹⁷. Sin embargo, otros estudios no encuentran relación entre los MRO y las fracturas osteoporóticas subsecuentes¹⁸⁻¹⁹. Entre las diferencias existentes en la evidencia científica se puede señalar:

- Diseño de los estudios (p. ej., heterogeneidad en el registro de fracturas).
- El análisis estadístico fue diferente según los estudios clínicos (p. ej., algunos estudios utilizaron como medida de riesgo el *odds ratio* por desviación estándar [DE] de incremento de los MRO, mientras que otros consideraron un valor mayor de 2 DE del valor promedio de referencias correspondientes a mujeres premenopáusicas).
- Incongruencia en el valor predictivo de ciertos marcadores (p. ej., la osteocalcina [OC] puede clasificarse como un importante^{18,20}, moderado^{21,22}, regular^{15,23} o no significativo^{19,24} predictor de fracturas, según los estudios analizados).
- Metodología empleada para la determinación del mismo MRO (p. ej., la desoxipiridinolina [DPD] fue un predictor de fractura cuando se realizó por inmunoensayo, pero no por quimioluminiscencia¹⁶).

1.3. Resumen

La utilidad clínica de los MRO reside en la identificación de aquellas mujeres sin causa secundaria de osteoporosis identificada que podrían beneficiarse con un tratamiento contra la osteoporosis. Sin embargo, su utilidad para predecir fracturas por fragilidad ósea no está avalada, hasta el momento, por la evidencia científica.

Factores	Importancia	Efecto
No modificables		
Edad	+++	↑ hombres y mujeres
Estado menopáusico	+++	↑ en los primeros meses de la última menstruación
Sexo	+++	↑ en mujeres añosas más que en hombres añosos
Fracturas	++	↑ después de la fractura (máx. 2-12 semanas) El efecto puede durar hasta 52 semanas
Embarazo y lactancia	++	↑ durante el embarazo (> en el 3.º trimestre)
Anticonceptivos hormonales	+ (excepto mujeres > 35 años)	Valores de MRO menores
Inmovilidad	+++	↓ marcadores de formación ↑ marcadores de resorción
Modificables		
Ritmo circadiano	++++	Importante en marcadores de resorción (> a la media noche, < a la tarde)
Ayuno	++	Ingesta resulta en un ↓ de MRO
Ejercicio	++	Depende del tipo y edad del sujeto
Ciclo menstrual	+	Mínimos cambios
Estación del año	+	Mínima disminución en invierno
Dieta	+	Mínima disminución seguida de una ingesta de calcio

+ No importante, ++ importante, +++ muy importante y ++++ extremadamente importante.

MRO: marcadores de remodelamiento óseo

Modificado de ref. 22.

Tabla 2: Factores variables modificables y no modificables que inciden en la variabilidad preanalítica.

El uso clínico de los MRO como predictores de fracturas requiere aún mayor estandarización en aspectos como el momento de obtención de la muestra biológica, la elección del marcador, la definición del valor de corte del nivel del marcador a partir del cual se incrementaría el riesgo de fractura, los tipos de fracturas capaces de predecir y la duración del seguimiento durante el cual el marcador mantiene su validez como predictor de fractura.

2. MARCADORES DE REMODELAMIENTO ÓSEO Y TRATAMIENTOS DE LA OSTEOPOROSIS

2.1. Fundamento

Los niveles de los marcadores son modificables por los distintos tratamientos contra la osteoporosis disponibles en la actualidad, lo que le permite al médico tratante contar con una herramienta clínica para controlar la respuesta terapéutica del paciente a un esquema de tratamiento específico.

El patrón de respuesta y su magnitud difieren por marcador y mecanismo de acción del medicamento administrado. Así, un tratamiento antirresortivo (p. ej., bisfosfonatos) produce una disminución de los marcadores de resorción ósea seguida de una reducción de los marcadores de formación ósea (“células acopladas”), lo que refleja su efecto sobre el remodelamiento óseo²⁵.

En cambio, un tratamiento anabólico (p. ej., teriparatida) produce un incremento de los marcadores de formación y posterior aumento de los marcadores de resorción, lo que refleja la estimulación directa del medicamento sobre la formación ósea^{25,26}.

2.2. Tratamiento de la osteoporosis: su control con marcadores de remodelamiento óseo y reducción del riesgo de fractura

El uso de los MRO para el seguimiento de un tratamiento contra la osteoporosis requiere la determinación previa del marcador de resorción y/o formación por utilizar en el seguimiento, con su repetición en momentos específicos del desarrollo del tratamiento. Para ello, es importante considerar la precisión de la medición, la cual estará condicionada por la variabilidad biológica expresada como CV intraindividuo y la reproducibilidad expresada como CV intraensayo.

Para determinar si hay un cambio real producido por un tratamiento específico contra la osteoporosis se necesita calcular el mínimo cambio significativo (*least significant changes*, LSC). Los cambios en los niveles de MRO que exceden LSC

($2,8 \times CV$ intraensayo del MRO) representan un efecto biológico real del tratamiento²⁷. Idealmente, el nivel de MRO durante el tratamiento debería estar por debajo del promedio del valor para mujeres premenopáusicas.

2.3. Evidencia científica

El efecto antifractura de un tratamiento contra la osteoporosis específico es explicado parcialmente por los cambios en la densidad mineral ósea (DMO), en particular en los tratamientos antirresortivos. Un ejemplo de ello es la reducción del riesgo de fractura vertebral alcanzada con la administración de alendronato durante 3 años, el cual fue explicado solo en un 11% por la reducción de los niveles de MRO²⁸.

Si bien numerosos estudios describen la asociación entre la disminución de los niveles de MRO posterior al tratamiento antirresortivo y la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, solo dos estudios, *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy* (VERT)²⁹ y *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE)³⁰, establecieron el porcentaje del efecto antifractura alcanzado por el tratamiento. En el primero (VERT: risedronato), la disminución de los niveles de CTXu y NTXu a los 3 y 6 meses explicaría la reducción del riesgo de fractura entre el 54 y el 77%, según el marcador y el tipo de fractura. En el estudio MORE, la reducción de los niveles de PINP y OC explicaría de el 28 y el 34%, respectivamente, la reducción del riesgo de fractura vertebral con raloxifeno.

El análisis de estos estudios realiza aportes interesantes. El estudio VERT comunicó que el menor riesgo de fractura se observó cuando el nivel de CTXu fue equivalente al valor promedio para mujeres premenopáusicas. En el estudio *Fracture Intervention Trial* (FIT: alendronato)³¹ se observó que una disminución en los niveles séricos de PINP mayor del 30% se asoció con riesgo de fractura. Estas observaciones introducen la idea de que uno de los objetivos de los tratamientos antirresortivos podría ser alcanzar niveles de MRO al nivel medio del rango de referencia para mujeres premenopáusicas.

Estas observaciones realizadas para los tratamientos antirresortivos no son extrapolables a los medicamentos anabólicos (teriparatida), en los que no hay una asociación entre los MRO y la reducción del riesgo de fractura³².

2.4. Resumen

Los MRO parecerían tener un futuro promisorio como indicadores de reducción del riesgo

de fractura por tratamientos antirresortivos. Sin embargo, se requieren futuros estudios que confirmen estos resultados.

3. OTROS USOS DE LOS MARCADORES DE REMODELAMIENTO ÓSEO

3.1. Estimación del porcentaje de pérdida ósea

La utilidad clínica de los MRO para estimar el porcentaje de pérdida ósea fue propuesta en mujeres menopáusicas. Se propuso que los niveles elevados de MRO asociados a una DMO baja permitirían identificar a una subpoblación de mujeres menopáusicas a las que se las denominaría “perdedoras rápidas de masa ósea” y que podrían ser beneficiarias de la TRH³³.

La capacidad de los MRO para identificar a este subgrupo de mujeres se encontró condicionada por el área esquelética evaluada, ya que presentan una sensibilidad del 80% para estimar la pérdida de masa ósea (3% anual) en el antebrazo distal, pero no en la columna o la cadera, áreas esqueléticas utilizadas para el diagnóstico y el seguimiento de la osteoporosis³⁴.

3.2. Identificación de la osteoporosis secundaria

El estudio de un paciente con diagnóstico de osteoporosis siempre requiere la evaluación de las causas secundarias. La evaluación de los niveles de MRO en la osteoporosis secundaria presenta menos utilidad que en la osteoporosis de la posmenopausia³⁵. Los niveles elevados podrían estar asociados a enfermedades de alto recambio óseo (p. ej., enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta), endocrinopatías (p. ej., hipertiroidismo, hiperparatiroidismo) o tumores (p. ej., mieloma múltiple). Los niveles bajos de los MRO se observan en la osteoporosis inducida por glucocorticoides o hipoparatiroidismo. En la práctica clínica, los MRO pueden ser de utilidad como un elemento adicional a la batería de estudios diagnósticos y en la evaluación de la respuesta terapéutica, aunque no hay estudios que avalen su utilidad en la osteoporosis secundaria.

3.3. Evaluación de la adherencia al tratamiento

Un desafío para el médico tratante de una enfermedad crónica, como la osteoporosis, es lograr una adecuada adherencia al tratamiento prescripto. Una baja adherencia conduce a un mayor riesgo de frac-

tura³⁶. Los estudios clínicos mostraron que la adherencia a un tratamiento antirresortivo fue mejor en las pacientes que recibieron un mensaje favorable sobre la disminución de los niveles de los MRO seleccionados para la realización del estudio^{37,38}.

El tratamiento prolongado con un antirresortivo podría estar vinculado a fracturas atípicas y osteonecrosis de mandíbula, ambos eventos asociados, entre otras causas, a una supresión marcada del remodelamiento óseo^{39,40}. No hay un valor límite del MRO que justifique la discontinuación o el reinicio del tratamiento.

3.4. Marcadores de remodelamiento óseo después de la discontinuación de los tratamientos contra la osteoporosis

Los bisfosfonatos son medicamentos que permanecen en el hueso por un largo período. Después de la discontinuación de un bisfosfonato administrado por un tiempo prolongado, se observa un incremento en los niveles de MRO, que alcanzan los niveles previos al tratamiento, asociado a un descenso de la DMO⁴¹. En cambio, la discontinuación de la TRH o del denosumab, cuya farmacocinética es distinta de la de los bisfosfonatos, produce un ascenso rápido de los niveles de los MRO que, en algunos casos, pueden exceder los niveles previos al tratamiento, acompañado de un descenso de la DMO^{42,43}. La discontinuación de la teriparatida da lugar a una recuperación de los niveles de MRO a los niveles anteriores al inicio del tratamiento asociada a una disminución de la DMO volumétrica del hueso trabecular⁴⁴.

Todavía se desconoce si la discontinuación de un tratamiento antirresortivo está asociada a un incremento del riesgo de fractura.

3.5. Marcadores de remodelamiento óseo y microarquitectura ósea

Los niveles elevados de MRO se asocian a pérdida de masa ósea, menor DMO y alteración de la microarquitectura ósea tanto del compartimiento trabecular (perforación trabecular y escasa conectividad trabecular) como cortical (incremento de la porosidad y disminución del ancho cortical). La sumatoria de todos estos factores conduce a la pérdida de la calidad ósea.

Los MRO podrían reflejar el estado del compartimiento cortical. La variación de la porosidad cortical correspondiente al fémur distal podría ser explicada por los MRO entre un 7% (PINP) y 10% (CTX), observaciones coincidentes con la asociación entre la

porosidad y la tibia distal. Recientemente, se comunicó que por cada DE de incremento de los niveles de MRO aumenta el riesgo de fracturas no vertebrales {PINP [OR (IC 95%): 1,29 (1,03 a 1,62); $p < 0,02$] y CTX [OR (IC 95%): 1,03 (0,83 a 1,8); $p = ns$]}⁴⁵.

Por lo tanto, el incremento del remodelamiento óseo reflejado por el aumento de los niveles de MRO está asociado al incremento de la porosidad cortical y la disminución del ancho cortical. Sin embargo, se requieren futuros estudios que confirmen estos resultados y que determinen su utilidad clínica en la estimación del riesgo de fractura.

4. NUEVOS MARCADORES DE REMODELAMIENTO ÓSEO EN DESARROLLO Y SU POTENCIAL USO CLÍNICO EN LA OSTEOPOROSIS

Los nuevos MRO en desarrollo pueden clasificarse según la biología celular ósea en aquellos correspondientes a proteínas no colágenas (p. ej., periostina), enzimas del osteoclasto (p. ej., catepsina K) y moléculas del osteoblasto (p. ej., escleratina). A continuación se realiza una reseña de ellos y su potencial aplicación en la osteoporosis⁴⁶.

4.1. Periostina: ¿potencial marcador del metabolismo del periostio?

La periostina, originalmente conocida como factor osteoblástico específico, fue identificada por primera vez en el linaje de células osteoblásticas como una proteína de adhesión preosteoblástica. Debe su nombre a su localización preferencial en el periostio, aunque también se expresa en otros tejidos conectivos sometidos a estrés mecánico, como ligamento periodontal, válvulas cardíacas y tendones⁴⁷.

La escasa información sobre la función de la periostina en el metabolismo óseo proviene de la examinación de ratones deficientes en ella. Estos ratones desarrollan periodontitis y osteoporosis y exhiben baja DMO, alteración de la microarquitectura y disminución de la resistencia ósea⁴⁸. En modelos con animales la deficiencia de periostina produce alteración de las propiedades del material, favoreciendo la acumulación del daño debido a la fatiga ocasionada por la carga⁴⁸. Por último, la periostina tiene efecto sobre la resistencia ósea a través de la regulación de los puentes de entrecruzamiento del colágeno (*cross linking*).

Debido a que la periostina es un factor soluble, puede detectarse en la sangre periférica; en los últimos años se realizaron numerosos inmunoensayos para su medición tanto en el plasma como en el suero, pero con la limitante de que estos miden

todas las isoformas circulantes de periostina (en la actualidad se identificaron 8 isoformas), restándole especificidad ósea.

Se han realizado escasos estudios en seres humanos y con resultados controvertidos. Rousseau et al. evaluaron la relación entre el riesgo de fractura y los niveles de periostina en un grupo de 607 mujeres posmenopáusicas con una edad promedio de $66,6 \pm 8,4$ años, correspondiente a una cohorte del estudio OFELY^{49,50}, con un seguimiento prospectivo de 7 años⁵¹. Basalmente, 102 mujeres posmenopáusicas presentaban fracturas. Durante los 7 años de seguimiento, 75 mujeres sufrieron fracturas por fragilidad ósea: vertebrales ($n=11$) y no vertebrales ($n=64$). La incidencia de fractura fue mayor en las mujeres más añosas y con menor DMO. Sin embargo, los niveles de periostina fueron mayores en las mujeres fracturadas, observándose que los niveles elevados se asociaron a un incremento significativo del riesgo de fractura de 2,81 (IC 95%: 1,1 a 7,3; $p < 0,03$). Esos hallazgos fueron explicados por los autores como una respuesta metabólica adaptativa de las células del periostio para mantener la calidad ósea. Anastilakis et al. comunicaron recientemente que no encontraron cambios significativos en los niveles séricos de periostina en 76 mujeres posmenopáusicas con similar edad ($65,7 \pm 1$ años) de la cohorte del estudio OFELY mencionado, con masa ósea normal y baja (250 ± 15 vs. 272 ± 14 ng/ml, respectivamente; $p=0,279$)⁵². Estos resultados señalan la necesidad de diseñar futuros estudios que permitan comprender mejor el papel de la periostina en la resistencia ósea.

4.2. Catepsina K: ¿potencial marcador de la actividad del osteoclasto?

La catepsina K es una importante enzima catalítica expresada y secretada por el osteoclasto. Su principal función es degradar la matriz ósea y, por lo tanto, es un potencial objetivo del tratamiento contra la osteoporosis. Se sintetiza como procatepsina K, la cual se activa en el lisosoma a través de un proceso de degradación autocatalítico en un medio ácido (pH bajo) y posteriormente se libera dentro de la laguna de resorción⁵³.

Se encuentra elevada en las pacientes con osteoporosis⁵⁴, enfermedad de Paget⁵⁴, artritis reumatoide⁵⁵ y espondilitis anquilosante⁵⁶. Sus niveles disminuyen con posterioridad al tratamiento con bisfosfonatos (alendronato)⁵⁷.

Una de las mayores limitaciones en la medición de la catepsina K es su baja concentración; existe la posibilidad de que esta sea degradada por otras

enzimas, como la catepsina S. Otra de las limitaciones, desde el punto de vista clínico, es que se desconoce cuál es la forma circulante más relevante para medir en las pacientes. Por último, los ensayos que miden la catepsina K en la orina parecen ser más sensibles que los que la miden en el suero, pero hasta la fecha no hay resultados concluyentes.

4.3. Esclerotina

La esclerotina es una molécula expresada en los osteocitos que actúa como un inhibidor de la vía Wnt- β -catenina (vía de señalización de la formación ósea). Sus niveles varían según la edad y el sexo⁵⁸. Es levemente mayor en las niñas pre-púberes, pero en los niños es mayor después de la pubertad. En hombres y mujeres adultos los niveles de esclerotina aumentan a lo largo de la vida en un promedio de 2,4 y de 4,6 veces, respectivamente, lo que refleja un empeoramiento de la formación ósea asociada a la edad⁵⁹. En mujeres posmenopáusicas se observó una correlación negativa entre los niveles de esclerotina y de estradiol (total y libre), y también con la hormona paratiroidea (PTH)⁶⁰.

El efecto de los tratamientos contra la osteoporosis y los niveles de esclerotina fueron evaluados en numerosos ensayos clínicos. La administración transdérmica de 17-beta estradiol por 4 semanas a mujeres posmenopáusicas disminuyó un 27% los niveles de esclerotina⁶¹. En cambio, el efecto de los bisfosfonatos sobre los niveles de esclerotina es controvertido. Un estudio retrospectivo en mujeres posmenopáusicas que recibieron por 19 meses alendronato o risedronato no mostró que estos produjeran ningún efecto sobre los niveles de esclerotina⁶². Se observó un incremento transitorio de los niveles de esclerotina a la cuarta aplicación de ácido zoledrónico asociado a una disminución de la fosfatasa alcalina ósea⁶³. Los mismos resultados se registraron después de la aplicación de denosumab cada 6 meses durante 36 meses en mujeres posmenopáusicas en las que se halló un incremento de los niveles de esclerotina⁶⁴. Se desconocen los mecanismos por los cuales los antirresortivos provocan un aumento de los niveles séricos de esclerotina.

En conclusión, la esclerotina es un inhibidor de la formación ósea. Sus niveles son dependientes de la edad, observándose una disminución de su concentración en adultos mayores que se asocia a menor masa ósea y deterioro de la calidad ósea. La asociación entre los niveles

de esclerotina y el riesgo de fractura se desconoce, por lo que no se recomienda su medición en la práctica clínica.

CONCLUSIONES

Los MRO han contribuido a nuestro conocimiento sobre la relación entre el remodelamiento óseo, la DMO, la fragilidad ósea y el efecto de los tratamientos contra la osteoporosis. La información hasta la fecha sobre los MRO es prometedora desde el punto de vista clínico, en función del potencial que tendrían para identificar a las mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de sufrir fracturas por fragilidad ósea.

En los últimos años se han desarrollado, en forma constante y sostenida, nuevos MRO. La información clínica sobre estos es aún limitada y, en algunos casos, controvertida. Los próximos años serán cruciales para confirmar su potencial real para su utilización en la práctica clínica. Hasta entonces, los expertos recomiendan utilizar CTX como marcador de resorción y PINP como marcador de formación.

REFERENCIAS

1. Frost HM. Dynamics of bone remodeling. En: Bone Biodynamics. Boston: Little and Brown; 1964.
2. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garner A, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.
3. Eisman J, Ebeling P, Ewald D, Flicker L, Holbrow B, Nash P, Sambrook P, et al. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men. The Royal Australian College of General Practitioners. 2010, www.racgp.org.au
4. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsens Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, Reginster JY, Gangji V. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract* 2009;63:19-26.
5. Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2009;42:929-42.
6. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J-Y, Borgstrom F, Rizzoli R, on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.
7. Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM). Ibero-American consensus on osteoporosis (Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento). 2009, www.aaomm.org.ar
8. Singapore Ministry of Health. Clinical practice guidelines for osteoporosis. Ministry of Health, Singapore. 2010, www.moh.gov.sg/cpg

9. National Osteoporosis Guideline Group. Osteoporosis-clinical guideline for prevention and treatment-executive summary. 2010, www.shef.ac.uk/NOGG
10. Dawson-Hughes B, Lindsay R, Khosla S, Melton LJ, Tosteson AN, Favus MJ, Baim S. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. 2010, www.nof.org
11. Schafer AL, Vittinghoff E, Ramachandran R, Mahmoudi N, Bauer DC. Laboratory reproducibility of biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Osteoporos Int* 2010;21:439-45.
12. Darby AJ, Meunier PJ. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in idiopathic osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1981;33:199-204.
13. Jilka RL. Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:182-5.
14. Szulc P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008;19:1683-704.
15. Garnero P, Hausher E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The Epidos prospective study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-8.
16. Van Daele PLA, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, et al. Case-control analysis of bone resorption markers disability, and hip fracture risk: The Rotterdam study. *BMJ* 1996;312:482-3.
17. Szulc P, Bauer DC, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. En: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Eighth Edition. Eds. Clifford J Rosen; 2013:297-306.
18. Bruyere O, Collette J, Delmas PD, Rouillon A, Roux C, Seidel L, Richy F, Reginster J-Y. Interest of biochemical markers of bone turnover for long-term prediction of new vertebral fracture in postmenopausal women. *Maturitas* 2003;44:259-65.
19. Dobnig H, Pischinger-Solkner JC, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, Maier E, et al. Hip and non vertebral fracture prediction in nursing home patients: role of bone ultrasound and bone marker measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1678-86.
20. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum under carboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 1993;91:1769-74.
21. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD. Under carboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:719-24.
22. Melton LJ III, Crowson CS, O'Gallion WM, Wahner HW, Riggs BL. Relative contributions of bone density, bone turnover and clinical risk factors to long-term fracture prediction. *J Bone Miner Res* 2003;18:312-8.
23. Akesson K, Ljunghall S, Jonsson B, Sembo I, Johnell O, Gardsell P, Obrant KJ. Assessment of biochemical markers of bone metabolism in relation to the occurrence of fracture: a retrospective and prospective population-based study of women. *J Bone Miner Res* 1995;10:1823-29.
24. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SI, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, Pettersson K, Vaananen HK, Obrant KJ. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004;19:386-93.
25. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005;20:177-84.
26. Arlot M, Meunier PJ, Boivin G, Haddock L, Tamayo J, Correa-Rotter R, Jasqui S, Donley DW, Dalsky GP, Martin JS, Eriksen EF. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *J Bone Miner Res* 2005;20:1244-53.
27. Vasikaran SD. Utility of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in management of osteoporosis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2008;45:221-58.
28. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002;112:281-9.
29. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003;18:1051-6.
30. Sarkar S, Mtlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:1-10.
31. Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, Thompson DE, Ewing SK, Delmas PD. Change in bone turnover and hip, non-spine and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004;19:1250-8.
32. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, Wagman RB. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005;20:962-70.
33. Hansen M, Overgaard K, Riis B, Christiansen C. Potential risk factors for development of postmenopausal osteoporosis-examined over a 12-year period. *Osteoporos Int* 1991;1:95-102.
34. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:S2-S17.
35. McKiernan FE, Berg RL, Linneman JG. The utility of BMD Z-score diagnostic thresholds for secondary causes of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011;22:1069-77.
36. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women. Relationship to vertebral and nonvertebral fracture from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22.
37. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1117-23.
38. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HA, Ringe JD, Grauer A, Cahall D, Watts NB. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1296-304.
39. Baim S, Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res* 2009;24:561-74.
40. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2948-52.
41. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.

42. Sornay-Rendu E, Garnero P, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover: The OFELY study. *Bone* 2003;33:159-66.
43. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued and restarting of therapy. A randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008;43:222-9.
44. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:555-65.
45. Shigdel R, Osima M, Ahmed LA, Joakimsen RM, Eriksen EF, Zebaze R, Bjornerem A. Bone turnover markers are associated with higher cortical porosity, thinner cortices, and larger size of the proximal femur and non-vertebral fractures. *Bone* 2015;81:1-6.
46. Garnero P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone* 2014;66:46-55.
47. Bonnet N, Gineyts E, Ammann P, Conway SJ, Garnero P, Ferrari S. Periostin deficiency increases bone damage and impairs injury response to fatigue loading in adult mice. *PLoS One* 2013;8:e78347.
48. Bonnet N, Standley KN, Bianchi EN, Stadelmann V, Foti M, Conway SJ, Ferrari SL. The matricellular protein periostin is required for SOST inhibition and the anabolic response to mechanical loading and physical activity. *J Biol Chem* 2009;284:35939-50.
49. Arlot ME, Sornay-Rendu E, Garnero P, Vey-Marty B, Delmas PD. Apparent pre- and postmenopausal bone loss evaluated by DXA at different skeletal sites in women: the OFELY cohort. *J Bone Miner Res* 1997;12:683-90.
50. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11:337-49.
51. Rousseau JC, Sornay-Rendu E, Bertholon C, Chapurlat R, Garnero P. Serum periostin is associated with fracture risk in postmenopausal women: A 7-year prospective analysis of the OFELY study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2533-9.
52. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Savvides M, Sakellariou GT, Gkiomisi A, Papatheodorou A, Terpos E. Circulating periostin levels do not differ between postmenopausal women with normal and low bone mass and are not affected by zoledronic acid treatment. *Horm Metab Res* 2014;46:145-9.
53. Dodds RA, James IE, Reman D, Ahern R, Hwang SM, Connor JR, et al. Human osteoclast cathepsin K processed intracellularly prior to attachment and bone resorption. *J Bone Miner Res* 2001;16:478-86.
54. Meier C, Meinhardt U, Greenfield JR, De Winter J, Nguyen TV, Dunstan CR, Seibel MJ. Serum cathepsin K concentrations reflect osteoclastic activity in women with postmenopausal osteoporosis and patients with Paget's disease. *Clin Lab* 2006;52:1-10.
55. Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, Hawa G, Woloszczuk W, Klingler A. Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis: correlation with radiological destruction. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R65-70.
56. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E. Serum levels of MMP-3 and cathepsin K in patients with ankylosing spondylitis: effects of TNF alpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine* 2008;75:559-62.
57. Muñoz-Torres M, Reyes-García R, Mezquita-Raya P, Fernández-García D, Alonso G, Luna JD, et al. Serum cathepsin K as a marker of bone metabolism in postmenopausal women treated with alendronate. *Maturitas* 2009;64:188-92.
58. Kirmani S, Amin S, McCready LK, Atkinson EJ, Melton LJ III, Muller R, Khosla S. Sclerostin levels during growth in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:248-55.
59. Modder UI, Hoey KA, Amin S, McCready LK, Achenbach SJ, Riggs BL, Melton LJ 3rd, Khosla S. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res* 2011;26:373-9.
60. Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1991-7.
61. Mödder UI, Clowes JA, Hoey K, Peterson JM, McCready L, Oursler MJ, Riggs BL, Khosla S. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *J Bone Miner Res* 2011;26:27-34.
62. Chung YE, Lee SH, Lee SY, Kim SY, Kim HH, Mirza FS, Lee SK, Lorenzo JA, Kim GS, Koh JM. Long-term treatment with raloxifene, but not bisphosphonates, reduces circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23:1235-43.
63. Catalano A, Morabito N, Basile G, Brancatelli S, Cucinotta D, Lasco A. Zoledronic acid acutely increases sclerostin serum levels in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1911-5.
64. Gatti D, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Dartizio C, Povino MR, Adami S, Rossini M. Sclerostin and DKK1 in postmenopausal osteoporosis treated with denosumab. *J Bone Miner Res* 2012;27:2259-63.

ACTUALIZACIÓN

Aspectos legales de la criopreservación en la Argentina

Legal issues of criopreservation in Argentina

Mariana Rodríguez Iturburu

Abogada (UBA). Especialista en Derecho de Familia (UBA), Maestría en Derecho de Familia, Infancia y Adolescencia (UBA)

Contacto de la autora: Mariana Rodríguez Iturburu

E-mail: marianaiturburu@gmail.com

Correspondencia: Arce 215, Piso 10 of. E, (C1426BSA), CABA, Argentina

Recibido: 6/11/2016 Aceptado: 22/2/2017

Conflicto de interés: la autora declara no tener conflicto de interés.

Resumen

El gran avance y desarrollo de la ciencia y la medicina en general, y de la biomedicina en particular, de los últimos años, atravesado por los cambios sociales que experimentan las sociedades modernas, han hecho que, en materia de cuidado y preservación de la salud y la fertilidad, como en el área de la reproducción médicamente asistida, la criopreservación de gametos y embriones se haya convertido en un tema de gran relevancia y trascendencia.

Basta para ello compulsar distintos artículos periodísticos, revistas de actualidad, informes televisivos y artículos científicos donde se aborda la temática con mayor interés, asiduidad y cotidianidad. Cómo es el proceso para congelar óvulos; cuáles son los riesgos y los consejos para quienes se someten a estos procedimientos; cuáles son sus costos, su cobertura y sus implicaciones legales parecen ser las preguntas clave sobre las cuales todavía existen muchos mitos y el derecho dista de la realidad.

En el presente trabajo, repasaremos brevemente los principales aspectos legales de la criopreservación en la Argentina y su estado actual. Analizaremos cuáles han sido los avances y cuáles son las tensiones y resistencias que todavía persisten, teniendo en cuenta que esta técnica permite conservar los gametos femeninos y masculinos, o los embriones, a temperaturas bajo cero, de forma prolongada en el tiempo y con todas las garantías para quienes decidieron preservar su fertilidad por motivos médicos, como en el caso de un tratamiento oncológico, o posponer un proyecto parental por motivos sociales (p. ej., no haber encontrado pareja, retardo de la maternidad en pos de priorizar la situación profesional, entre otros).

Palabras clave: técnicas de reproducción humana asistida, criopreservación, legislación, derechos humanos, bioética.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 1 Abril de 2017: 14-26

Abstract

The advance and development of science and medicine in general and biomedicine in particular in recent years, traversed by social changes experienced by modern societies, have been made in the matter of care and preservation of health and fertility as regards the area of medically assisted reproduction, the cryopreservation of gametes and embryos has become a subject of great relevance and transcendence.

Suffice it to say that the subject is approached with great interest, assiduity and familiarity in different journalistic articles, current magazines, television reports and scientific publications. How is the process to freeze eggs, what are the risks and advice for those who undergo these procedures, what are the costs, coverage and legal implications, seem to be the key questions about which there are still many myths and legislation far from reality.

In the present work, we will briefly review the main legal issues of cryopreservation in Argentina and its current state. What have been the advances and what are the tensions and resistances that still persist, taking into account that this technique allows to preserve the male and female gametes and/or embryos at temperatures below zero, in a prolonged way in time and with all the guarantees. Who have decided to preserve their fertility for medical reasons, as in the case of an oncological treatment, or to postpone a parental project for social reasons (such as not having found a partner, due to delayed motherhood prioritizing the professional situation, among others).

Key words: assisted human reproduction techniques, cryopreservation, legislation, human rights, bioethics.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 1 Abril de 2017: 14-26

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la criopreservación de gametos y embriones se ha vuelto una temática que ha cobrado relevancia y trascendencia. Basta compulsar distintas revistas de actualidad, informes televisivos y artículos periodísticos o científicos donde se la aborda con interés y asiduidad, casi con cotidianidad. ¿Cómo es el proceso para congelar óvulos?, ¿cuáles son los riesgos y los consejos para quienes se someten a estos procedimientos?, ¿cuáles son sus costos?, ¿se encuentra prevista en la ley de cobertura?, ¿cuáles son las implicaciones legales?, parecen ser las preguntas frecuentes de una serie de interrogantes sobre los que todavía existen muchos mitos y el derecho en la práctica dista de la realidad.

Confrontemos algunos titulares que visibilizan el tema: “Unas diez argentinas por día congelan óvulos como manera de preservar su fertilidad, a sabiendas de que, a partir de los 30 años, la calidad empieza a bajar y que después de los 35 cae en picada”. La técnica de vitrificación (de congelamiento rápido en nitrógeno a -196°C) se

utiliza también para embriones que resultan de tratamientos de fertilidad y deciden no implantarse. ¿Cuáles son los puntos a favor de congelar los óvulos? Detener el reloj biológico (que los óvulos no pierdan calidad con el tiempo), o preservarlos en el caso de las pacientes oncológicas o con cualquier otro tratamiento médico que pudiera afectarlos¹. “Los expertos recuerdan que la vitrificación de óvulos es una alternativa para considerar en las mujeres con cáncer”², “cada vez son más las *celebrities* que eligen congelar sus óvulos”³ y “la batalla por los embriones de Sofía Vergara y su ex novio continúa”⁴, solo por mencionar algunos.

En igual sentido, hemos visto reflejado este actual debate en las redes sociales, al tomar conocimiento de que varias empresas de Silicon Valley, entre ellas Apple, Google, Facebook y Twitter, ofrecen a sus empleadas cubrir el costo de la congelación de óvulos. La red social comenzó a cubrir el congelamiento de óvulos por motivos no médicos, se convirtió en la primera empresa del sector de tecnología que lo hace y paga alrededor de 20.000 dólares a las trabajadoras que

quieran realizarse el procedimiento. Apple brinda esta opción desde 2015 y por montos similares⁵.

Lo cierto es que la preservación de la fertilidad, a través de la criopreservación, es una técnica que permite conservar los gametos femeninos y masculinos a temperaturas bajo cero, de forma prolongada y con todas las garantías, ya sea por motivos médicos, como en el caso de quienes están por someterse a un tratamiento oncológico, o por motivos sociales (p. ej., aquellas personas que, por no haber encontrado pareja, o por priorizar su situación profesional, deciden preservar su fertilidad y posponer la maternidad para el futuro, entre otros).

Al respecto, los expertos manifiestan que “en este momento los tratamientos de quimioterapia, de hormonoterapia y los biológicos han aumentado las posibilidades de curación en los pacientes con cáncer primario hasta un 75 a 80% de las veces. La afectación en la capacidad reproductiva de las pacientes puede tener, en torno al 30%, amenorrea inducida por la quimioterapia, en algunas ocasiones irreversible”⁶, pero la realidad y la práctica reflejan la poca información que se transmite a los pacientes sobre los cuidados y la preservación de la fertilidad al estar en riesgo su salud, aunque no es menos cierto que últimamente son los mismos pacientes quienes se informan de esta posibilidad a través de otras vías.

Al mismo tiempo, las técnicas de reproducción humana asistida (en adelante, TRHA) han avanzado y evolucionado muchísimo gracias a las mejoras en el laboratorio, con medios de cultivo e incubadoras de nuevas generaciones, con sistemas de morfocinética para la valoración embrionaria y con la posibilidad de biopsiar el embrión para su estudio genético y de transferir un embrión sano. Con resultados cada vez más exitosos y tasas de embarazo por encima del 50% debido a los tratamientos más personalizados y seguros, las técnicas de crioconservación han progresado de forma sustancial, con tasas de supervivencia embrionaria muy alta. El sistema de vitrificación ovocitaria se ha consolidado como una técnica en auge para las mujeres que deciden retrasar la maternidad y existe una tendencia a la transferencia de un embrión único en estadio de blastocisto, con la consiguiente disminución de las tasas de gestación gemelares.

Frente a este escenario, en el presente comentario repasaremos brevemente los principales aspectos legales de la criopreservación en la Argentina, su estado actual, y cuáles han sido los

avances, tensiones y resistencias que todavía persisten al respecto.

1. CONSIDERACIONES PRELIMINARES SOBRE LA CRIOPRESERVACIÓN EN EL ÁMBITO DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA

Para iniciar este análisis sobre la legislación vigente en materia de criopreservación, y sin adentrarnos en un terreno netamente biomédico, es dable comprender, en primer lugar, de qué hablamos cuando nos referimos a la criopreservación, y luego distinguir qué métodos son propicios en el ámbito de la reproducción humana asistida.

A grandes rasgos, la criopreservación es el proceso de congelación, o la vitrificación y el almacenamiento de gametos, cigotos, embriones o tejido gonadal⁷. En el ámbito de las THRA, nos encontramos con la criopreservación de óvulos, estos últimos derivados de los tratamientos de alta complejidad en los que se estimula la ovulación para posteriormente aspirarlos y conservarlos para una utilización futura. Si bien la indicación original de esta técnica era la preservación de la fertilidad en mujeres con algún diagnóstico que comprometía la salud de sus óvulos, por ejemplo, aquellas que padecen cáncer y cuyo tratamiento requiere la resección quirúrgica de los ovarios, o deben realizar radioterapia o quimioterapia que puede provocar un daño irreversible en ellos, hoy esta técnica se indica como medio de conservación a futuro en aquellas mujeres que, por diferentes motivos, han postergado su maternidad. Así, los óvulos criopreservados pueden ser descongelados, fertilizados *in vitro* y, una vez formados los embriones, transferidos al útero para posibilitar su implantación.

La criopreservación embrionaria es el procedimiento de congelación de embriones que se realiza cuando se ha podido obtener una cantidad de embriones mayor que la que se desea transferir. Esto evita la necesidad de volver a estimular los ovarios, de realizar una nueva punción y de aplicar medicación inyectable, ya que al estar los embriones congelados, el nuevo intento solo requiere una preparación adecuada del útero, y luego el descongelamiento y la transferencia de los embriones. Algunas parejas pueden obtener dos y hasta tres ciclos de transferencia embrionaria partiendo de un solo ciclo de estimulación ovárica, con el consiguiente aumento de probabilidades de embarazo. La probabilidad de embarazo con cada ciclo de transferencia de embriones congelados es algo menor que con la transferencia de embriones frescos.

Otra forma de utilizar la criopreservación embrionaria es en aquellos casos en los cuales, por una razón médica, se aconseja no hacer la transferencia de los embriones frescos, por ejemplo, cuando hay un síndrome de hiperestimulación ovárica.

La transferencia de los embriones congelados se realiza tanto en un ciclo natural (sin medicación) o en un ciclo de reposición hormonal.

Vale aclarar que la criopreservación del semen suele utilizarse en las pacientes que desean preservar su fertilidad futura frente a un tratamiento oncológico o simplemente en aquellas que necesitan guardar su muestra para utilizar en un tratamiento de reproducción asistida próximo.

Como veremos enseguida, la criopreservación de gametos y de embriones se encuentra prevista, si se me permite la digresión parcialmente, en la legislación argentina.

2. MARCO JURÍDICO APLICABLE A LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA EN GENERAL Y A LA CRIOPRESERVACIÓN EN PARTICULAR

Recién a mediados de 2013 se sancionó la ley de acceso integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción medicamente asistida con el N.º 26.862, publicada en el Boletín Oficial el 26/6/2013, reglamentada mediante el decreto 956/2013 que, en realidad, se centra en la cobertura médica integral a nivel nacional de este tipo de tratamientos.

Un año más tarde, el 1º de octubre de 2014, se sancionó el Código Civil y Comercial de la Nación –en adelante, CCyC–, cuya vigencia comenzó a regir el 1º de agosto de 2015, que se interesa tanto por la existencia de la persona humana, es decir, desde cuándo para la ley se es persona a los efectos del derecho civil (el cuestionado y controvertido art. 19 del CCyC) y que regula todo lo atinente al derecho filial de los niños nacidos mediante el empleo de las TRHA⁸.

Hasta aquí, podríamos decir que este es el marco legal vigente y aplicable hoy a las TRHA en la Argentina.

No obstante, es dable mencionar que perdió estado parlamentario el proyecto de ley especial que contaba con media sanción de la Cámara de Diputados en el Congreso de la Nación (expte. 0581-D-2014) por no tener tratamiento legislativo en la Cámara de Senadores (expte. 0101-CD-2014).

Este proyecto de ley tenía como objeto regular los alcances y efectos de las TRHA, así

como todas aquellas cuestiones que derivaban de su uso, implementación e instrumentación, pero lamentablemente cayó, debiéndose articular nuevos proyectos de ley especial a tales efectos, comenzando otra vez de cero.

Antes de todo análisis, es de vital importancia señalar que en Latinoamérica existe un tribunal de justicia regional de Derechos Humanos, Corte Interamericana de Derechos Humanos (en adelante, CIDH), cuya jurisprudencia es obligatoria para todos los Estados Parte de la Convención Americana de Derechos Humanos. En el caso de la Argentina, no solo porque la ha ratificado sino porque, además, le otorga a este instrumento internacional jerarquía constitucional según surge del art. 75 inc. 22 de la Constitución Nacional.

En este contexto, cabe resaltar el resonado fallo en el caso Artavia Murillo y otros contra Costa Rica⁹, del 28/11/2012.

En este importante precedente para la región, la Corte Interamericana concluyó que el embrión no implantado no cuenta con la protección del carácter de “persona” desde la concepción al que alude el art. 4.1 de la Convención Americana de Derechos Humanos; también afirma que la técnica de fertilización *in vitro* es convencionalmente válida, ya que permite dar cumplimiento a varios derechos, como el derecho a formar una familia, el derecho a gozar del desarrollo de la ciencia médica, el derecho a la libertad reproductiva –a procrear–, por citar algunos. Fundados en la fuerza normativa de este precedente en el ámbito nacional, ya varios tribunales habían modificado su doctrina y comenzaron a hacer lugar a los pedidos de cobertura médica mucho antes de que se sancionara la ley 26.862. Es más, la propia ley de cobertura como su decreto reglamentario admiten la crioconservación y la donación de gametos y embriones respaldándose, justamente, en la doctrina que emerge del caso Artavia Murillo.

Veamos a continuación los aspectos principales de la regulación argentina en materia de técnicas de reproducción humana asistida, en la que se ha abordado la criopreservación de gametos y embriones.

a) Ley 26.862 y su decreto reglamentario 956/2013

La ley 26.862 y su decreto reglamentario 956/2013, como dijimos, regulan básicamente el acceso integral a la cobertura médica de las TRHA a nivel nacional.

El objeto de esta ley es garantizar el acceso integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistida, es decir, el legislador acudió a la idea de una cobertura íntegra para la “consecución de un embarazo” (art. 2°).

Su art. 7° prescribe el derecho humano de “acceder a los procedimientos y técnicas de reproducción médicamente asistida” en “toda persona mayor de edad que, de plena conformidad con lo previsto en la ley 26.529 de los derechos del paciente en su relación con los profesionales e instituciones de la salud, haya explicitado su consentimiento informado. El consentimiento es revocable hasta antes de producirse la implantación del embrión en la mujer”.

Como puede advertirse, se acepta el acceso amplio a las técnicas, partiendo desde una obligada mirada de derechos humanos, esto quiere decir, parejas de igual o de distinto sexo, sean casadas o se encuentren unidas en unión convivencial de hecho, o bien personas solas que no conforman pareja, tengan o no problemas de fertilidad, se les reconoce a todas ellas el acceso a los procedimientos de TRHA homóloga o heteróloga.

Los obligados a prestar este tipo de cobertura, según lo menciona la misma ley en su art. 4° –y la ley obliga a estas entidades abocadas a la salud a hacerlo– (que deben ser previamente autorizadas por el Ministerio de Salud de la Nación en su carácter de autoridad de aplicación), son los establecimientos médico-asistenciales de los tres subsectores de la salud existentes en nuestro país: 1) el sector público (hospitales públicos), 2) la seguridad social (obras sociales del sector privado o público) y 3) el sector privado (las entidades de medicina prepaga).

Todos estos agentes del Servicio Nacional de Salud se encuentran obligados a prestar una cobertura integral, esto es, se encuentran compelidos a brindar la totalidad de las acciones médicas comprendidas en los procedimientos y técnicas de reproducción médicamente asistidas, ya sea de baja o de alta complejidad.

El decreto reglamentario de la ley define lo que llama técnicas de baja complejidad aludiendo a las que tienen por objeto la unión entre el óvulo y el espermatozoide en un útero, lograda a través de la inducción de la ovulación; la estimulación ovárica controlada; el desencadenamiento de la ovulación, y la inseminación intrauterina, intracervical o intravaginal con semen de la pareja o del donante.

Prevé como técnicas de alta complejidad a aquellas en las que la unión entre el óvulo y el espermatozoide tiene lugar fuera del útero, incluida la fecundación *in vitro*, la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, la criopreservación de ovocitos y embriones, la donación de ovocitos y embriones, y la vitrificación de tejidos reproductivos (art. 2°).

Por cobertura integral e interdisciplinaria en el abordaje del tema, tal como lo dispone la ley, debe entenderse incluidos el diagnóstico, los medicamentos, las terapias de apoyo y los procedimientos y técnicas que la OMS define como de reproducción médicamente asistida. Entre ellos menciona, a modo enunciativo: la inducción de la ovulación; la estimulación ovárica controlada; el desencadenamiento de la ovulación; las técnicas de reproducción asistida; y la inseminación intrauterina, intracervical o intravaginal con gametos del cónyuge, pareja conviviente o no, o de un donante, según los criterios que establezca la autoridad de aplicación.

Es importante señalar que el art. 2° de la ley, antes citado, prevé la cobertura de los tratamientos “incluyan o no la donación de gametos o embriones”. Esto se debe al principio de igualdad, ya que las parejas del mismo sexo siempre deben recurrir a material genético de un tercero para lograr su derecho humano a formar una familia.

Asimismo, no solo incluye los procedimientos y técnicas que la ciencia médica ha implementado en la actualidad, sino también los “nuevos procedimientos y técnicas” cuando sean fruto de los “avances técnico-científicos”.

Como ya señalamos, si bien la cobertura es integral, el decreto se encarga de reglamentar en particular de qué forma una persona podrá acceder a este tipo de tratamientos (art. 8°). Para ello, establece que se puede acceder a un máximo de cuatro tratamientos por año con técnicas de baja complejidad y hasta tres tratamientos de alta complejidad. Se exige, como principio general, que el beneficiario comience con técnicas de baja complejidad como requisito para poder acceder, ante el fracaso en la consecución del embarazo, a las técnicas de alta complejidad, las que deben realizarse con intervalos mínimos de 3 meses entre cada una de ellas.

Para acceder a las técnicas de mayor complejidad deben cumplirse, como mínimo, tres intentos previos con técnicas de baja complejidad, salvo que causas médicas debidamente documentadas justifiquen la utilización directa de las técnicas de mayor complejidad.

La interpretación del art. 8° del decreto reglamentario 956/2013 dio lugar a algunas controversias judiciales de obras sociales y prepagas con pacientes sobre el número de tratamientos de alta complejidad por cubrir. Algunos entendían tres tratamientos de alta complejidad por año, otros se atenían a tres tratamientos de por vida, siendo los menos los que realizaban una interpretación amplia reconociendo la obligación de cobertura “hasta lograr el embarazo”, obligando a la empresa de medicina prepaga a cubrir integralmente el tratamiento de fertilización asistida (ICSI, *Intra Cytoplasmic Sperm Injection*) hasta lograr un resultado positivo en la concepción de acuerdo con lo prescripto por el médico tratante de la paciente y siempre que la actora continuara afiliada a la empresa demandada.

Esta situación dio lugar a que la misma autoridad de aplicación, es decir, el Ministerio de Salud de la Nación, dispusiera el alcance de este artículo a través de la resolución E 1/2017, en su art. 1°: “Entiéndase que para cada uno del total de tres (3) tratamientos de reproducción médicamente asistida con técnicas de reproducción médicamente asistida de alta complejidad (TRHA/AC) a los cuales cada paciente tiene derecho, quedarán incluidos los procedimientos médicos y etapas contemplados en el Anexo I (GDE IF-2017-00032620-APN-DD#MS), con el alcance fijado en el Anexo II (GDE IF-2017-00033241-APN-DD#MS) y en el Anexo III (GDE IF-2017-00033713-APN-DD#MS) los que forman parte integrante de la presente, a los efectos de lo dispuesto por el art. 8°, tercer párrafo del Anexo al Decreto Reglamentario 956/2013”; aclarando, en su art. 2°, cuándo se encuentra finalizado un tratamiento de reproducción médicamente asistida con técnicas de reproducción médicamente asistida de alta complejidad (TRHA/AC).

Retomando el eje establecido por la ley, también dispone que, en aquellos casos en los que se requieran gametos o embriones donados, estos deben provenir exclusivamente de los bancos de gametos o embriones debidamente inscriptos; ya ha habido, incluso, precedentes judiciales que así lo resolvieron. Si la donación se efectuó en un establecimiento diferente al de realización del tratamiento, el titular del derecho debe presentar una declaración jurada original del establecimiento receptor del gameto o embrión en la cual conste el consentimiento debidamente prestado por el donante.

Finalmente, es importante destacar que todos los tratamientos y técnicas de diagnóstico, medicamentos e, incluso, las terapias de apoyo para la re-

producción médicamente asistida están incluidos, por el decreto reglamentario, en el Programa Médico Obligatorio (PMO). Así, no será un requisito exigible la “preexistencia comprobada” de la condición de infertilidad, o de la imposibilidad de consecución de un embarazo para acceder a las técnicas.

A fin de reafirmar esa idea, el decreto 956/2013 regula de manera explícita que la donación de gametos o embriones está incluida en cada procedimiento, o sea, que se encuentra expresamente dentro de la cobertura médica.

En definitiva, quedan incluidos en el PMO estos procedimientos, así como los de diagnóstico, medicamentos y terapias de apoyo. También quedan comprendidos los servicios de guarda de gametos o tejidos reproductivos, según la mejor tecnología disponible y habilitada a tal fin por la autoridad de aplicación, para aquellas personas, incluso menores de 18 años que, aun no queriendo llevar adelante la inmediata consecución de un embarazo por problemas de salud, o por tratamientos médicos o intervenciones quirúrgicas, puedan ver comprometida su capacidad de procrear en el futuro. A través de esta prescripción de la norma, la oncofertilidad tiene expresa recepción legal.

Siguiendo los lineamientos de las directrices propuestas por la ley 26.529 de Derechos del Paciente en su Relación con los Profesionales e Instituciones de la Salud, la ley en su art. 7° prevé que tiene derecho a acceder a los procedimientos y técnicas de reproducción médicamente asistida “siempre que previamente haya explicitado su consentimiento informado, el que es revocable hasta antes de producirse la implantación del embrión en la mujer”.

Por su parte, el decreto reglamentario 956/2013 de la ley nacional, de igual forma, remite a la aplicación de la ley de derechos del paciente y también lo hace a la ley 25.326 de protección de datos personales, para establecer en definitiva que el consentimiento informado y su revocación deben documentarse en la historia clínica con la firma del titular del derecho expresando su manifestación de voluntad.

Establece especialmente que, en los casos de técnicas de baja complejidad, el consentimiento es revocable en cualquier momento del tratamiento o hasta antes del inicio de la inseminación. Mientras que en aquellos casos en los que las técnicas sean de alta complejidad, el consentimiento es revocable hasta antes de la implantación del embrión en la mujer.

En referencia expresa al consentimiento, la ley formula la siguiente aclaración: si se utiliza el material genético en fresco, o sea, directamente luego de su extracción sin que se lo crioconserve, solo basta ese consentimiento otorgado, sin perjuicio del consentimiento para la extracción; en cambio, si se procede a la crioconservación de los gametos o embriones, ante un nuevo procedimiento para otra transferencia, el consentimiento debe prestarse una vez más¹⁰.

Esta regulación, como adelantamos al inicio de este acápite, se adecua al estándar establecido por la CIDH en el ya mencionado caso "Artavia Murillo y otros c. Costa Rica"¹¹. Con motivo de este caso, podemos agregar que la CIDH consideró que es procedente definir, de acuerdo con la Convención Americana, cómo debe interpretarse el término "concepción", partiendo de establecer la diferenciación entre dos momentos complementarios y esenciales en el desarrollo embrionario: la fecundación y la implantación.

En este sentido, el Tribunal observa que solo al cumplirse el segundo momento se cierra el ciclo que permite entender que existe la concepción. Teniendo en cuenta la prueba científica presentada por las partes en el caso, el Tribunal constató que, si bien al ser fecundado el óvulo se da paso a una célula diferente y con la información genética suficiente para el posible desarrollo de un "ser humano", lo cierto es que si dicho embrión no se implanta en el cuerpo de la mujer sus posibilidades de desarrollo son nulas. Si un embrión nunca lograra implantarse en el útero, no podría desarrollarse, pues no recibiría los nutrientes necesarios, ni estaría en el ambiente natural adecuado para su desarrollo que, hasta la fecha, no puede recrearse de manera artificial.

Así, la Corte ha utilizando diversos métodos de interpretación, los cuales han llevado a resultados coincidentes en el sentido de que el embrión no puede ser entendido como persona para efectos del art. 4.1 de la Convención Americana.

Asimismo, luego de un análisis de las bases científicas disponibles, la Corte concluyó que la "concepción" en el sentido del art. 4.1 tiene lugar desde el momento en que el embrión se implanta en el útero, razón por la cual antes de este evento no habría lugar a la aplicación del art. 4° de la Convención. Además, es posible concluir de las palabras "en general" que la protección del derecho a la vida con arreglo a esa disposición no es absoluta, sino es gradual e incremental según su desarrollo, debido a que no constituye un deber

absoluto e incondicional, sino que implica entender la procedencia de excepciones a la regla general.

b) El Código Civil y Comercial de la Nación y la regulación de las TRHA

Brevemente, es dable mencionar que el Código Civil y Comercial actual ha regulado una tercera fuente filial (art. 558, CCyC), derivada del uso de las técnicas de reproducción humana asistida, en forma específica y autónoma de las ya conocidas filiación por naturaleza y por adopción, atendiendo las propias particularidades y características que tiene el uso de estas técnicas (sobre todo en los supuestos de las técnicas heterólogas, es decir, con el aporte genético de un donante) y que repercuten directamente en el campo filial.

El elemento central sobre el que se construye la determinación de este tercer tipo filial es la voluntad procreacional, debidamente plasmada en el consentimiento previo, informado y libre. Vale recordar que la voluntad procreacional es el deseo, la decisión, la voluntad de querer llevar adelante un proyecto parental, junto con otra persona o en el marco de una familia monoparental.

De hecho, el mismo CCyC define en su art. 562 qué se entiende por voluntad procreacional, reafirmando que los nacidos por las TRHA son hijos de quien dio a luz y del hombre o de la mujer que prestó su consentimiento, siempre que este se encuentre debidamente inscripto en el Registro Civil, con independencia de quién haya aportado los gametos.

Esta norma se ve complementada con los arts. 560 y 561, que disponen los requisitos y la forma en que deberá cumplimentarse la instrumentación del consentimiento informado, previendo que este habrá de ser recabado por el centro de salud interviniente. Aquellas personas que accedan al uso de las TRHA deben renovar su consentimiento cada vez que se procede a la utilización de gametos o embriones. Es decir, el consentimiento tiene que ser actual y contemporáneo, y debe actualizarse en cada procedimiento.

En cuanto a la instrumentación de este documento a los efectos de la inscripción ante el Registro del Estado Civil y Capacidad de las Personas de los niños nacidos mediante el empleo de este tipo de procedimientos médicos, se dispone que deberá contener los requisitos previstos en las disposiciones especiales al efecto, para su posterior protocolización ante escribano público o certificación ante la autoridad sanitaria correspondiente a

la jurisdicción (el Ministerio de Salud sería la autoridad de aplicación encargada de organizar el procedimiento de certificación ante ese organismo).

Sin duda, el consentimiento es libremente revocable conforme lo dispone el art. 561 del CCyC, mientras no se haya producido la concepción en la persona o la implantación del embrión, en consonancia con lo dispuesto en el art. 7° de la ley 26.862 antes citada y su decreto reglamentario 956/2013.

Cuando en el proceso reproductivo se utilicen gametos de terceros, la normativa civil y comercial deja clara y expresamente establecido que no se genera vínculo jurídico alguno con estos, respecto de los nacidos mediante el uso de las TRHA, excepto a los fines de los impedimentos matrimoniales en los mismos términos que la adopción plena (art. 575 del CCyC), como tampoco será admisible el reconocimiento ni el ejercicio de acción de filiación o de reclamo alguno de vínculo filial entre este y el nacido por el uso de estos tratamientos.

Los arts. 563 y 564 se ocupan expresamente del derecho a la información de las personas nacidas por TRHA, reconociendo la particularidad que ostenta el derecho a la identidad en las TRHA heterólogas, disponiendo, de esta manera, que la información relativa a que la persona ha nacido por el uso de técnicas de reproducción humana asistida con gametos de un tercero debe constar en el correspondiente legajo base para la inscripción del nacimiento y que a petición de aquellas, se podrá: a) obtener del centro de salud interviniente información relativa a datos médicos del donante, cuando es relevante para la salud; b) revelar la identidad del donante, por razones debidamente fundadas, evaluadas por la autoridad judicial por el procedimiento más breve que prevea la ley local.

En este sentido, el CCyC ha adoptado un sistema de anonimato relativo, también denominado anonimato intermedio y equilibrado, de conformidad con todos los intereses en juego, teniendo en cuenta que de este modo se garantiza: 1) la necesidad de que haya donantes, 2) el derecho a gozar de los beneficios del progreso científico de quienes acceden a los tratamientos heterólogos, y 3) el derecho del niño nacido por TRHA a conocer su origen genético.

De acuerdo con los alcances del citado art. 564, respecto del derecho de los niños nacidos mediante el empleo de estas técnicas a conocer su información genética, se diferencian claramente dos aspectos: a) información no identificatoria (datos genéticos o de salud sobre el donante) y b) información identifica-

toría (nombre, apellido y datos que permiten individualizar al donante), que solo podrá ser revelada mediante autorización judicial previa.

c) Fallido proyecto de ley especial

Hemos mencionado que el Código Civil y Comercial solo regula la determinación filial de los niños nacidos mediante el empleo de las TRHA, toda vez que no le corresponde a un código de fondo profundizar y ahondar sobre una gran cantidad de cuestiones que encierra la práctica y el uso de este tipo de tratamientos, sobre todo frente al continuo avance, desarrollo y dinámica de la ciencia en general y de la biomedicina en particular.

Por ello, muchas cuestiones deben legislarse de manera especial y complementaria, como los derechos y deberes de los centros de salud; las funciones de control de la autoridad de aplicación; el modo y las limitaciones de las donaciones; el destino de los embriones sobrantes, sean o no viables; el plazo de la criopreservación, etc.

Estas cuestiones particulares deben ser abordadas y reguladas en una ley especial, incluso porque la misma legislación civil y comercial, en varias disposiciones, le impone su remisión y obliga al Congreso de la Nación a sancionar una ley especial, por ejemplo, en el momento de regular de manera expresa y autónoma la filiación derivada de estas técnicas como una tercera causa de fuente filial con reglas propias y precisas, como en los arts. 575 y 577; o bien en la disposición transitoria segunda al disponerse que “la protección del embrión no implantado será objeto de una ley especial”, solo por mencionar algunas.

Como lo hemos adelantado, el proyecto de ley especial sobre “técnicas de reproducción médicamente asistida”, que tenía media sanción de la Cámara de Diputados de la Nación, perdió su trámite legislativo en noviembre de 2016 por la falta de tratamiento en el Senado de la Nación (expte. CD-101/2014).

Sintéticamente, enunciaremos las normas más relevantes proyectadas con relación al objeto de nuestro trabajo, no sin antes mencionar que, conforme los términos del fallido art. 1°, esa ley tenía por objeto, en concordancia y de forma complementaria con lo dispuesto en el Código Civil y Comercial, y en la ley 26.862 y su reglamentación, “regular el alcance, los derechos y las relaciones jurídicas derivadas del empleo de las técnicas de reproducción humana asistida” y “la protección del embrión no implantado”.

Ese proyecto de ley constaba de 35 artículos, cuyas directrices podríamos sintetizarlas en seis ejes dirigidos especialmente a: a) aporte de gametos para terceros y embriones, b) criopreservación y destino de gametos y embriones, c) prohibiciones y legalizaciones, d) disposiciones administrativas, e) responsabilidad e infracciones y f) normas finales.

d) Criopreservación. Tensiones y resistencias a la hora de legislar

Particularmente, la normativa proyectada establecía que los gametos y los embriones debían conservarse únicamente en los centros de salud autorizados, mediante las técnicas existentes o las que permitan en el futuro los avances técnico-científicos, previa homologación de la autoridad de aplicación (Ministerio de Salud de la Nación), conforme lo dispusiera la reglamentación de la ley.

En el mismo orden, también establecía que toda persona, incluso menor de dieciocho (18) años, que padeciera alguna enfermedad o que debiera realizarse algún tratamiento médico que podría afectar su fertilidad en el futuro, tenga la posibilidad de criopreservar sus gametos (confr. art. 10). Claramente esto tiene relación directa con el reconocimiento expreso de la oncofertilidad mediante técnicas de prevención, protección y preservación del material genético previsto en el art. 8° de la ley 26.862, donde están en juego una serie de derechos humanos fundamentales, entre ellos, a formar una familia, a la protección de la vida privada y familiar, a la igualdad y su correlato de no discriminación, a la salud sexual y reproductiva, a gozar de los beneficios del progreso científico y tecnológico, etc., que imponen la necesidad de su recepción legal.

Sobre la base de proteger este conjunto de derechos, y teniendo en cuenta el fin tuitivo de la ley 26.862 de garantizar el acceso integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción humana médicamente asistida a toda persona, también el proyecto de ley especial hacía referencia a que este tipo de casos se encontraba expresamente excluido de lo dispuesto en los arts. 11 y 12, es decir, de los plazos máximos de criopreservación de gametos o embriones aportados por terceros, o beneficiarios y usuarios de las TRHA.

Por su parte, el art. 11 reconocía que cuando se trate de gametos aportados para terceros, transcurridos diez (10) años desde el momento en que se haya realizado el aporte sin que mediare rescisión del convenio o requerimiento del material genéti-

co por parte del o la aportante en los términos del art. 7° –posibilidad del aportante de gametos para terceros de rescindir el convenio celebrado con el centro de salud autorizado, siempre y cuando sus gametos se encuentren todavía disponibles– y no hubieran sido utilizados para efectuar técnicas de reproducción humana asistida, estos podrían ser descartados o destinados a la investigación, conforme los parámetros que fije la reglamentación en ese sentido.

Siguiendo los mismos lineamientos, y en relación con la criopreservación de gametos o embriones obtenidos de quienes se constituyan como beneficiarios de las TRHA, el art. 12 proyectado disponía que transcurridos diez (10) años desde la obtención del material genético, podrían ser descartados o destinados a la investigación conforme los parámetros que fije la reglamentación. Exceptuándose de lo previsto a aquellas personas o parejas beneficiarias de este tipo de tratamientos que manifestaren de modo expreso, y previo al vencimiento del plazo, la decisión de criopreservar su material genético para someterse a un procedimiento en el futuro, estableciendo la posibilidad de prorrogar dicho plazo por cinco (5) años más.

Por último, se establecía que en los casos de personas o parejas que se hubieren sometido a un procedimiento para dar inicio a la realización de estas técnicas de reproducción humana asistida, podrían donar sus gametos o embriones a los centros de salud autorizados, siempre que cumplieren con el requisito previsto en el art. 3° de la ley proyectada, es decir, siempre que cumplimentasen los requisitos para constituirse como aportantes de gametos para terceros, es decir, ser capaces, mayores de dieciocho (18) años y hasta treinta y cinco (35) años de edad, en el caso de las aportantes de gametos femeninos y, en el caso de los hombres, debían ser capaces, mayores de dieciocho (18) años y hasta cuarenta (40) años de edad inclusive (confr. art 13).

Va de suyo que aquellas personas o parejas que donaren sus gametos o embriones quedaban sometidas al mismo régimen de los aportantes de gametos para terceros.

Tal como surgía de estas disposiciones, los embriones *in vitro* podían dejar de ser criopreservados después de transcurrido un plazo de 10 años, si es que las personas no decidían, por voluntad conjunta, proceder al cese de la criopreservación en un plazo menor. Además, como se dijo, podían donarlos para que otras parejas o personas pudie-

sen llevar adelante su proyecto parental, o donarlos para investigación.

Este tema del destino de los embriones previsto en la normativa fallida fue, y es, sumamente importante, toda vez que el tiempo transcurrido entre la aceptación del procedimiento para la congelación o criopreservación de los embriones y el momento de firmar los acuerdos y consentimientos puede diferir del momento de la transferencia en 3 meses o bien pasados varios años.

El paso del tiempo permite que la voluntad de uno o ambos miembros –si se trata de una pareja– se modifique por distintas circunstancias, por ejemplo, divorcio, separación, fallecimiento de uno o ambos progenitores, o bien simple desinterés o falta de acuerdo en seguir adelante con el proyecto parental.

La previsión en análisis era de sumo interés para evitar conflictos como los que ya se han planteado en la jurisprudencia nacional, como lo es el fallo de la Cámara del caso resuelto por la Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil, Sala J, del 13/9/2011¹².

Sintéticamente, la base fáctica estaba dada por un matrimonio que se había sometido a las TRHA de las cuales nació un niño, además de haber quedado en el centro médico 5 embriones criopreservados. Tiempo después la pareja se separó y finalmente, se divorciaron. La mujer solicitó al centro médico que se le transfirieran los embriones criopreservados. El centro de salud se negó al considerar que el hombre debía prestar nuevamente su consentimiento para esta nueva transferencia y posible nacimiento de un niño. Ante esta negativa, la mujer acudió a la Justicia para que ordenara al centro a realizar la técnica¹³. ¿Ese hombre debía revocar su consentimiento de manera expresa o simplemente con no prestar un nuevo consentimiento bastaba? El tribunal, interpretando analógicamente que los embriones extracorpóreos son personas de conformidad con lo dispuesto en el art. 70 del Código Civil; entendiendo que debía aplicarse la teoría de los actos propios –que el hombre no puede ir en contra de la voluntad que había prestado en un primer momento– y la imposibilidad de justificar la negativa del marido, resolvió favorablemente la solicitud de la esposa, “obligando al hombre a ser padre”. El caso nos muestra cómo las TRHA, al permitir crioconservar gametos o embriones, no solo disocian la procreación del acto sexual, sino que también permiten diferir en el tiempo la voluntad o el deseo de ser padre/madre, pudiéndose dar el caso de que la voluntad procreacional no

sea la misma en el momento de iniciar un tratamiento que en el momento de transferir gametos o embriones. Además, estas circunstancias, cada vez más frecuentes, nos obligan a legislar en la materia.

En otro fallo, se resolvió si se debía autorizar o no a una mujer a utilizar el material genético criopreservado de su marido prefallecido. Nos referimos al fallo del Tribunal 3 de Morón¹⁴ del 21/11/2011. Aquí, el tribunal, recurriendo al principio de legalidad (todo lo que no está prohibido está permitido) y sobre la base de un consentimiento presunto del marido fallecido, resolvió autorizar a la mujer a intentar la reproducción utilizando los gametos de su marido premuerto.

Por último, cabe agregar que el proyecto de ley especial al que venimos haciendo referencia establecía, en el art. 19, que todos los centros de salud autorizados para la realización de técnicas de reproducción humana asistida y crioconservación de gametos y embriones debían informar a la autoridad de aplicación, en forma anual y según la modalidad que establezca la reglamentación, lo siguiente: a) cantidad de procedimientos realizados, especificando las técnicas utilizadas; b) tasa de fertilización; c) tasa de embarazos y de embarazos múltiples; d) tasa de partos prematuros; e) tasa de aborto espontáneo; f) embarazo ectópico y otras complicaciones; g) cantidad de embriones transferidos por ciclo, por pareja y por persona; h) cantidad de embriones transferidos en total; i) cantidad de embriones que dejaron de ser criopreservados; j) cantidad y destino de embriones utilizados con fines de investigación; k) cantidad y tipo de material genético conservado; y de manera residual y general, en el inciso l, se establece “toda otra información que la autoridad de aplicación considere necesaria y oportuna”. Lo dicho se relaciona básicamente con la generación de información a modo de insumo como herramienta de gran relevancia para el avance, desarrollo, actualización y perfeccionamiento de las TRHA en la Argentina.

3. PRIMER ANTECEDENTE JURISPRUDENCIAL EN TORNO A LA CRIOPRESERVACIÓN

Un primer antecedente jurisprudencial de la Cámara Federal de Paraná en relación con la criopreservación de gametos tuvo lugar en la ciudad de Paraná (Entre Ríos), el 6 de diciembre de 2016, cuando una mujer, empleada judicial de 33 años, con baja reserva ovárica en comparación con otras mujeres de su misma edad, aconsejada por su médico para congelar sus óvulos a fin de

que no viera frustrada la posibilidad de ser madre en el futuro, inicia un amparo contra la Obra Social del Poder Judicial de la Nación que, si bien no objetó el diagnóstico, se negó a cubrir el tratamiento porque, a su entender, esa práctica no se encuentra regulada por la ley 26.862 citada a lo largo de este comentario.

La sentencia de primera y segunda instancia –Cámara Federal– hizo lugar a la pretensión argumentando que el tratamiento de extracción y criopreservación de óvulos solicitado se encuentra dentro de la fase preparatoria para la consecución de un futuro embarazo; estableciendo que la ley clara y expresamente habla de “técnicas de baja y alta complejidad, que incluyan o no la donación de gametos y/o embriones” y, específicamente, menciona “la criopreservación de ovocitos y embriones; la donación de ovocitos y embriones y la vitrificación de tejidos reproductivos”, como técnicas de alta complejidad.

Para ello, replica los arts. 2° y 8° de la ley 26.862 antes mencionados, al determinar el alcance de la cobertura resaltando, además, que las disposiciones allí prescriptas son de orden público y de aplicación en todo el territorio de la República (confr. art. 10). Asimismo, fundamenta su decisorio en lo manifestado por el mismo decreto reglamentario 956/2013 cuando expresa: “Que en dicha ley prevalecen, entre otros derechos concordantes y preexistentes reconocidos por nuestra Constitución Nacional y Tratados Internacionales de rango constitucional (confr. art. 75, inc. 22 de nuestra Carta Magna), los derechos de toda persona a la paternidad/maternidad y a formar una familia, en íntima conexión con el derecho a la salud”. “Que el derecho humano al acceso integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistida, reconocido por la ley 26.862, se funda en los derechos a la dignidad, a la libertad y a la igualdad de toda persona humana (conforme la Constitución Nacional y los fundamentos y principios del Derecho Internacional de los Derechos Humanos)”.

Específicamente y, en relación con la criopreservación, dice que el art. 2° de ese decreto comprende dentro de las técnicas de alta complejidad: “... la criopreservación de ovocitos y embriones; la donación de ovocitos y embriones y la vitrificación de tejidos reproductivos”. Que así, tanto la ley como su decreto reglamentario, consagran el derecho a gozar de la cobertura integral del tratamiento de TRHA de alta complejidad solicitado,

que comprende la criopreservación y tal procedimiento se encuentra incluido en el Programa Médico Obligatorio (PMO) (art. 8°, 5° párrafo del dec. 956/2013) y que, sin perjuicio de las facultades de la autoridad de aplicación de elaborar las normas de diagnóstico e indicaciones terapéuticas de medicamentos, procedimientos y técnicas de reproducción asistida por cobertura del referido Programa, su ausencia no puede implicar y, por ende, justificar de ninguna manera demora alguna en la aplicación inmediata de las garantías establecidas por la ley 26.862 de acceso integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistida. Por su parte, y en cuanto al lugar donde deberá brindarse esa prestación, confirma que sea llevada a cabo en el Instituto HAVVA S.R.L. de la ciudad de Paraná, toda vez que más allá de las consideraciones efectuadas en la resolución recurrida, ese instituto se encuentra comprendido en el Registro Federal de Establecimientos de Salud (ReFES).

En pocas palabras, este primer precedente, que a la fecha no se encuentra firme, dispone que la obra social deberá dar cobertura total e inmediata, en las condiciones en que se la reclama, en una clínica especializada de la ciudad de Paraná, estableciendo a tal fin que la preservación de óvulos se hará por un período de cinco años desde su extracción.

4. ALGUNAS REFLEXIONES FINALES

Tal como lo hemos mencionado, si bien la criopreservación de embriones y gametos está prevista en la ley 26.862 y decreto reglamentario 956/2013, al establecer este último en su art. 2°, segundo párrafo, lo siguiente: “...se entiende por técnica de alta complejidad... la criopreservación de embriones”; el art. 4° reconoce la existencia de “...bancos de gametos y/o embriones”, todavía queda pendiente darle una verdadera operatividad e instrumentación al tema para garantizar el efectivo acceso integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistida.

En la actualidad, por ejemplo, no hay un plazo regulado que fije los límites al período en que los embriones pueden quedar criopreservados, ni mucho menos se resuelven los problemas que pueden derivarse durante el tiempo en que los embriones quedan crioconservados en los centros de salud o establecimientos sanitarios, es decir, no está legislado el destino de los embriones criopreservados, por lo que el legislador argenti-

no debería abocarse sin dilaciones a regular tales situaciones con suma urgencia.

Téngase presente que uno de los cuestionamientos más importantes que generan hoy el acceso y la práctica de las TRHA es qué hacer con los embriones sobrantes o supernumerarios, es decir, aquellos que no se utilizan en los tratamientos de reproducción asistida por la propia pareja.

Subyace el cuestionamiento acerca de su destino, ya que subsiste la disyuntiva entre las distintas posibilidades, a saber: a) utilización por sus titulares; b) donación con fines reproductivos; c) donación con fines de investigación, d) cese de su conservación sin otra utilización, circunstancia esta no regulada en la actualidad.

La práctica diaria traduce el vacío legal en los innumerables problemas que seguramente afrontan los distintos operadores frente al no pago por parte de los usuarios de ese canon, o el pedido de la pareja/persona que accede al tratamiento a que se le entreguen esos embriones, sea para su traslado o bien para su descarte, el abandono definitivo de los usuarios de los embriones por distintas contingencias de su vida, por ejemplo, separación, divorcio, fallecimiento de uno de los miembros de la pareja, entre otras.

Frente a esta innegable realidad, se impone casi obligatoriamente la necesidad de legislar, máxime cuando el proyecto de ley especial mencionado perdió su estado parlamentario y debe empezarse nuevamente de cero, presentando nuevas propuestas de legislación sobre la materia, en las que deberían abordarse primordialmente los siguientes puntos: a) Criopreservación de tejidos, gametos y embriones: solo puede realizarse en centros de salud y bancos debidamente autorizados e inscriptos en los Registros correspondientes. b) Destino de los tejidos, gametos y embriones criopreservados: que estos puedan ser utilizados por los titulares para posteriores tratamientos, donados con fines reproductivos, donados con fines de investigación, o bien que pueda cesar su criopreservación. En este sentido, téngase presente que su utilización para cualquiera de los fines citados requiere el correspondiente consentimiento informado, libre y formal, previo asesoramiento acerca de las consecuencias de cada uno de los destinos posibles, pudiéndose modificar en cualquier momento, si fuera posible. c) Plazo y vencimiento para la criopreservación de embriones: los embriones viables sobrantes del uso de las técnicas de reproducción humana asistida, como regla, se criopreservan por

un período máximo de diez (10) años, como también se estipulaba en el proyecto de ley arriba referido. En relación con el vencimiento del plazo, en caso de silencio y vencido el plazo de criopreservación de 10 (diez) años, el centro de salud debe realizar todos los actos útiles para contactar a los titulares. Si persiste el silencio, el destino es la investigación, debiendo el centro de salud notificar al organismo especializado para que indique el lugar al cual deben remitirse. d) Plazo para la criopreservación de tejidos y gametos: como regla, los tejidos y gametos se criopreservan por un período máximo de cinco (5) años. Se deberá considerar que los gametos y tejidos se encuentran en situación de abandono si los titulares en el plazo de cinco (5) años previsto no mantienen un contacto activo con el centro de salud demostrando interés y renovando la criopreservación. En estos casos, el establecimiento especializado interviniente debe notificar al organismo especializado para que indique el lugar de destino a los fines de investigación. e) Seguro: los centros de salud autorizados que procedan a la criopreservación de tejidos, gametos o embriones deben disponer de un seguro o garantía financiera equivalente que asegure su solvencia en los términos que se fijen reglamentariamente, para compensar económicamente a las personas en el supuesto de que se produjera un daño que afecte la criopreservación.

Una última reflexión, a la hora de repasar el análisis de la legislación que directa e indirectamente hace alusión a la criopreservación, en especial a la de embriones: ¿será que el estado actual de esta práctica cotidiana y su vacío legal se encuentran atravesados todavía por el viejo debate sobre la naturaleza jurídica de los embriones? Es para pensarlo porque este álgido punto estrechamente emparentado tiene que ser el próximo debate y tema en la agenda.

REFERENCIAS

1. <http://www.mariajuliaolivan.com.ar/?p=14180>.
2. http://www.lainformacion.com/salud/especializaciones-medicas/reproduccion/Expertos-recuerdan-vitrificacion-alternativa-considerar_0_966504954.html
3. http://entremujeres.clarin.com/hogar-y-familia/hijos/mujer-hijos-embarazo-reproduccion-ovulos-congelar-banco_de_ovulos-vitrificacion-maternidad-celebridades-jennifer_aniston-eva_longoria-Sofia_Vergara_0_1334275820.html
4. http://elpais.com/elpais/2015/10/28/estilo/1446029516_648707.html
5. <http://www.infobae.com/2014/10/15/1601839-apple-facebook-ofrecen-sus-empleadas-cubrir-el-coste-la-congelacion-ovulos/>

6. http://www.lainformacion.com/salud/especializaciones-medicas/reproduccion/Expertos-recuerdan-vitrificacion-alternativa-considerar_0_966504954.html
7. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S for ICMART and WHO file:///C:/Users/Marta/Downloads/Tecnicas_Reproduccion_Asistida_TRA.pdf
8. Confr. capítulo V "Filiación". Libro segundo sobre Relaciones de familia.
9. http://www.corteidh.or.cr/docs/casos/articulos/seriec_257_esp.pdf
10. Herrera M, Lamm E. Cobertura médica de las técnicas de reproducción asistida. Reglamentación que amplía el derecho humano a formar una familia. La Ley 31/7/2013, 31/7/2013, 1 - La Ley 2013-D, 1037. En línea: AR/DOC/2899/2013.
11. CIDH, 28/11/2012, "Artavia Murillo y otros c. Costa Rica" ob. cit.
12. Kemelmajer de Carlucci, Aída; Herrera, Marisa y Lamm, Eleonora. "La obligación de ser padre impuesta por un tribunal", Revista La Ley, Buenos Aires, 28/09/2011, p. 3 y ss. - Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil, sala J, 13/08/2011, "P., A. c. S., A. C. s/medidas precautorias", La Ley Online: AR/JUR/50081/2011.
13. Confr. Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil, Sala J, 13/09/2011, ob. cit.
14. Tribunal de Familia n.º 3 de Morón. "G., A. P. s/Autorización". Revista Interdisciplinaria de Doctrina y Jurisprudencia. Derecho de Familia 2012-III-119.

REVISIÓN

Síndrome metabólico y psicofármacos, un fenómeno creciente y peligroso. Parte 1

Metabolic syndrome and psychotropic drugs, an increasing and dangerous phenomenon. Part 1

Héctor Alejandro Serra¹ y Daniel Oscar Fadel²

¹Profesor Titular de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, UCA, CABA, Argentina

²Profesor Adjunto de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, UCA, CABA, Argentina

Contacto del autor: Dr. Héctor Alejandro Serra

E-mail: haserrafarmaco@gmail.com

Correspondencia: Facultad de Ciencias Médicas, UCA. Alicia Moreau de Justo 1500, piso 4, (C1107AFB), CABA, Argentina

Recibido 7/12/2016 Aceptado 3/02/2017

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Resumen

El síndrome metabólico se define como un conjunto de signos físicos (obesidad) y bioquímicos (dislipidemia, disglucemia) que predispone al desarrollo de hipertensión o diabetes, especialmente a partir de la cuarta década de la vida, y culmina con una gran morbimortalidad derivada de la enfermedad vascular isquémica. La aparición de nuevos tratamientos basados en la moderna farmacología ha prolongado la expectativa de vida. Por otra parte, el ser humano es proclive al consumo de fármacos; así, muchas de estas moléculas son de amplia prescripción y consumo. No es de extrañar, entonces, que entre los efectos adversos de los medicamentos, como los psicofármacos, los anticonvulsivos, los antihistamínicos, los antirretrovirales, inhibidores de la proteasa y ciertos antibióticos y glucocorticoides, se agregue el síndrome metabólico. La biología de sistemas puede explicar la enfermedad y sus tratamientos en diversos planos, desde lo molecular hasta lo social, y cómo se influyen mutuamente. Desde su enfoque emergentista los fármacos que causan síndrome metabólico pueden ser vistos como llaves moleculares que, a nivel orgánico, producen obesidad, hipertensión o diabetes y, a nivel social, una gran carga de costos en salud que debe pagar la sociedad. Por lo mencionado, el objetivo de este artículo es revisar qué mecanismos moleculares vinculan los psicofármacos al síndrome metabólico.

Esta revisión consta de dos partes: en la primera, se detallan los aspectos generales que caracterizan al síndrome metabólico

Abstract

Metabolic syndrome is a set of physical (obesity) and biochemical signs (dyslipidemia, dysglycemia) that predispose the development of hypertension or diabetes and culminating with high morbidity and mortality resulting from ischemic vascular disease. The emergence of new treatments based on modern pharmacology has prolonged life expectancy and human beings are prone to drug consumption; thus, it is not rare to include metabolic syndrome as adverse drug reaction from some psychotropic drugs, anticonvulsants, antihistamines, antiretroviral protease inhibitors, certain antibiotics and glucocorticoids. Systems biology can explain the disease and its treatments at various levels, from the molecular to the social one, and how they influence each other. Under its approach, drugs that generate metabolic syndrome could be seen as molecular keys producing obesity, hypertension or diabetes, and socially, high health costs. Therefore, objective of this paper is to review the molecular links between psychotropic drugs and metabolic syndrome. This revision, include two parts, in the first one, general aspects that characterized metabolic syndrome and the hypothesis which try to explain its origin and development are revised. In a second part, evaluation of the metabolic alterations related to the psychotropic drugs will be considered.

y las hipótesis que intentan explicar su origen y desarrollo, para luego, en la segunda parte, vincular esos conocimientos a las alteraciones metabólicas derivadas de la acción de los psicofármacos.

Palabras clave: psicofármacos, antipsicóticos, síndrome metabólico, insulinoresistencia.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 1 Abril de 2017: 26-36

Key words: *psychotropic drugs, antipsychotics, metabolic syndrome, insulin resistance.*

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 1 Abril de 2017: 26-36

INTRODUCCIÓN

La cada vez más alta prevalencia del síndrome metabólico (SM) en la población humana alimenta y acelera la evolución de las enfermedades crónicas de la esfera cardiovascular-metabólica; entre ellas, la pandemia diabética y la hipertensión arterial, con sus consiguientes secuelas^{1,2}. Por otro lado, la dispensa de medicamentos aumenta continuamente año tras año debido, por una parte, a la aparición de nuevos tratamientos que han cambiado y mejorado la expectativa de vida y, por otra, al *marketing* aplicado, ya que el ser humano es proclive a su consumo³. No es de extrañar, entonces, que a las posibles causas generales del SM se agregue la producida por el uso de diversos fármacos que, como efecto adverso, lo desencadenan^{4,7}. Son ejemplos los psicofármacos, los anticonvulsivos, los antihistamínicos clásicos, los antirretrovirales inhibidores de la proteasa y ciertos antibióticos, como las quinolonas, los cortico esteroideos y varios más. Paradójicamente, muchas de estas moléculas son de amplia prescripción y consumo como consecuencia de las complejas situaciones socioculturales que se presentan en el devenir diario de las sociedades.

Ya hace más de diez años advertimos sobre este problema en nuestro medio con relación al uso de psicofármacos en general y de los antipsicóticos (AP) en particular como desencadenantes del SM, publicando una revisión sobre el tema⁸; en la misma revisión se establecieron algunas recomendaciones para su prevención y reducción en la población vulnerable, en concordancia con el Consenso Americano Intersocietario sobre antipsicóticos, diabetes y obesidad de ese tiempo⁹.

En la época en la que se escribió la mencionada revisión, y aunque poco se sabía sobre los mecanismos íntimos fisiopatológicos, se barajaban dos líneas sobre qué condicionantes podían contribuir al desarrollo del SM en los individuos psicóticos: la terapéutica en sí o la enfermedad de base⁸⁻¹². Durante la década siguiente, una mejor comprensión de las bases moleculares de la terapia antipsicótica y del mismísimo SM permitió explicar mejor

los hechos observados. Pero concomitantemente, el uso de los AP, sobre todo los de nueva generación, se masificó; surgieron nuevas indicaciones y se incorporaron nuevos rangos etarios, hecho que profundizó aún más el problema^{13,14}.

La biología de sistemas da lugar a un enfoque pleno biopsicosocial de los individuos que se integra en varios niveles, cuyas propiedades le son características y emergen de él, y siempre son más que la suma de las propiedades de niveles inferiores¹⁵. Este es el enfoque emergentista que puede explicar la enfermedad y sus tratamientos en cada uno de los planos, desde lo molecular hasta lo social, y cómo se influyen mutuamente a favor o en contra. Para el caso que nos ocupa, desde el enfoque emergentista los fármacos que ocasionan SM son vistos como llaves moleculares que, a nivel orgánico, causan obesidad, hipertensión y diabetes y que, a nivel social, son generadores de un gran costo en salud y otras cargas que debe pagar la sociedad. Aplicándolo, podría verse la película completa sin analizar parcialmente una escena, sea molecular o social.

Por todo lo mencionado, los objetivos de esta presentación son revisar, siguiendo la biología de sistemas, los distintos procesos por los cuales los psicofármacos, especialmente los AP, pueden desencadenar SM y, a la vez, mostrar en lo posible los mecanismos moleculares conocidos y cuál podría ser la contribución de la patología de base en su desarrollo.

Algunos aspectos del síndrome metabólico

El SM se define como un conjunto de signos físicos; por ejemplo, obesidad, y bioquímicos, o dislipidemia y disglucemia, que predisponen al desarrollo lento y progresivo de la hipertensión arterial (HTA) y de la diabetes mellitus (DMT), especialmente a partir de la cuarta década de la vida, y que culminan con una gran morbimortalidad derivada de la cardiopatía isquémica^{2,9,16-18}. Básicamente, el incremento de la longitud peri-

metral de la cintura, según la etnia, de 85 a 94 cm en los hombres y de 80 a 90 cm en las mujeres, sumado a la triglicéridemia por encima de 150 mg/dL, y otros datos bioquímicos y clínicos, como la presión arterial, señalan fuertemente la posibilidad de padecer SM, el cual, sin control en un lapso de 2 a 3 años, avanza hacia la prediabetes y la predisposición a sufrir eventos cardiovasculares isquémicos^{9,16,18}. En medio de esta evolución, surge la insulinoresistencia (IR) como la incapacidad de la insulina para ejercer una correcta regulación del metabolismo glucoenergético¹⁹. Visto en perspectiva, la génesis del SM y su conversión epidémica sería la calidad deficiente del estilo de vida adoptado por las poblaciones, aun zanjando las condiciones socioculturales y étnicas propias de los distintos países^{16,18}.

También, a lo largo de este último decenio y basado en lo descrito, se puso en evidencia el vínculo entre la obesidad y la IR como idea directriz del SM, además de otras situaciones, como predisposición a las neoplasias o a los trastornos mecánicos óseos y articulares^{16,19}. Con relación a este vínculo, la prevención y el tratamiento del SM se han revisado ampliamente^{2,16-18}; sin embargo, en ciertas situaciones clínicas se observa IR sin obesidad, como en la lipodistrofia inducida por inhibidores de la proteasa y casos de obesidad sin IR¹⁹⁻²¹. Por consiguiente, en primera instancia debería considerarse la presencia de múltiples elementos necesarios (como contribuyentes globales) y la falta de los causales para el desarrollo del SM. Así, es necesario, en una segunda instancia, profundizar y tratar de buscar los causales.

Para explicar el origen y el desarrollo del SM se propusieron diversas aproximaciones hipotéticas que son, en realidad, modelos a nivel orgánico dentro del enfoque emergentista y que exhiben cierto peso de la evidencia. Estos son:

- La aproximación pancreatocéntrica basada en la insulinoopenia por falla pancreática o agotamiento/apoptosis progresiva de las células beta del islote de Langerhans.
- La aproximación adipocéntrica orientada a un trastorno metabólico-bioquímico-secretor del tejido adiposo que conduce a la obesidad y, posteriormente, al SM.
- La aproximación enterocéntrica basada en el patrón de la microbiota intestinal que exhiben los distintos individuos y su influencia en la función digestivo-metabólica.
- La aproximación neuroendocrinocéntrica basada en posibles disfunciones de los circuitos

neuronales centrales o de las enterohormonas y neurotransmisores involucrados en la elaboración de conductas alimentarias complejas como generadoras de obesidad.

Sin embargo, un hecho más interesante aún es que estas aproximaciones podrían terminar en una vía final común y, a la vez, permitirían interpretar cómo los fármacos, al interferir en las vías fisiopatológicas que estas aproximaciones describen, pueden desencadenar un SM como efecto adverso principal, o servir como herramientas terapéuticas de este.

Aproximación pancreatocéntrica. El número total aproximado de células beta por páncreas humano es de 800 millones, lo que representa el 1% aproximado de la masa del órgano²². Ellas surgen por neogénesis desde células periductales o por división de las preexistentes, y terminan su vida por apoptosis entre 1 y 3 meses después de nacidas^{23,24}, fenómenos regulados principalmente por sustancias de la familia del factor transformante β (TGF- β)^{25,26}. Varios estudios morfométricos en animales y en seres humanos permitieron simular la evolución normal de estas células o estimar qué sucede con ellas en situaciones particulares²²⁻²⁴. Así, se pudo determinar un aumento de la masa de células beta en individuos obesos y su descenso tras el embarazo, cambios que implican no solo reproducción o muerte, sino también modificaciones del volumen. De acuerdo con una modelización se estimó que, en el momento del diagnóstico de la diabetes, hay un 50% menos de masa beta sin distinción de si es anatómica o funcional (Figura 1), hecho seguido de una pérdida del remanente a razón del 6% por año¹⁸. Por ello, si se sigue este concepto, la aproximación pancreatocéntrica parece más consecuencia que causa, sobre todo, tras el descubrimiento de los mecanismos de glucotoxicidad, lipotoxicidad y excitotoxicidad, que aseguran la pérdida celular²⁷. Sin embargo, los estudios genómicos de amplia asociación (GWAS) mostraron que parte de la IR residiría en el estado transcripcional-funcional de los genes de las células beta destinados a su supervivencia y a su capacidad secretora²⁸, lo que reaviva la polémica sobre si este enfoque está en condiciones de ser considerado causa.

Aproximación adipocéntrica. Los adipocitos aumentan en número y volumen a fin de guardar la mayor cantidad posible de la energía ofrecida y el crecimiento de la masa corporal conduce a la obesidad. Como un 80 a 90% de los diabéticos

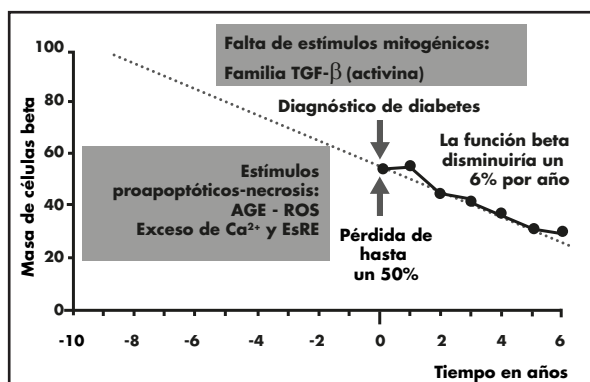


Figura 1: Evolución de la masa funcional de células beta a lo largo del tiempo en pacientes con síndrome metabólico según un modelo de proliferación y supervivencia celular. Se muestran también los agentes que dañan las células; izquierda (AGE: productos de glicación avanzada; ROS: radicales libres del oxígeno; EsRE: estrés del retículo endoplásmico) y la falta de agentes de supervivencia y proliferación celular derecha (modificada de Alegría Ezquerrara et al.¹⁸; Finegood et al.²³ y Zhang et al.²⁵).

de tipo 2 son obesos²⁹, este modelo podría explicar la IR y el SM. Desde un principio se propuso la hipótesis del genotipo ahorrador, dado por la genética ancestral humana como impulsor de obesidad ante una alimentación calórica excesiva y el sedentarismo³⁰, producto de modificaciones sociotecnológicas significativas que empiezan en la década de 1970²⁹. En una primera instancia se pensó que la mayor cantidad de masa adiposa en el obeso era motivo suficiente para el desbalance metabólico, pero profundizando más se vio que la obesidad troncal-abdominal o central desempeñaría el papel principal^{1,2}; por ello, se empezaron a estudiar los eventos moleculares que la condicionan y se acuñaron conceptos como las señales de adiposidad³¹ o el patrón inflamatorio adiposo^{32,33}.

Las señales de adiposidad están mediadas por la insulina y la leptina. La insulina diferencia e incrementa la actividad metabólica del tejido adiposo, mientras que ambas modulan, a nivel central, el apetito y el gasto energético³¹ y vinculan así este modelo con el neuroendocrinocéntrico (véase más adelante).

La insulina, tras la unión a su receptor (RI) tirosina-quinasa, pone en marcha casi de inmediato la captación de glucosa a través de la exocitosis de los transportadores de glucosa GLUT4; esto y toda la actividad metabólica subsiguiente (glucólisis oxidativa, síntesis proteica, lipogénesis) se deben a la activación de las proteínas-quinasa PI3K y PDK1/AKT, a la activación de la proteína-fosfatasa PP-2, a la inhibición de la glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK3β), a la provisión de señales cálcicas y a la reducción del AMPc intracelular por

la fosfodiesterasa 3. Posterior y paulatinamente, la hormona aumenta la expresión de los genes de diferenciación adiposa y anabólicos (lipoproteína-lipasa o LPL, acetil-CoA carboxilasa y ácido graso sintasa) y disminuye la de los genes catabólicos y apoptóticos; esto lo hace empleando AKT, las quinasas activadas por mitógenos (MAPK) de la familia Raf-ERK, los complejos de la proteína de mamífero blanco de la rapamicina (mTORC) y los factores de transcripción asociados a las quinasas mencionadas, FoxO1, PPAR o receptores activadores de la proliferación peroxisomal, lipina, SREBP o proteínas de unión al elemento de respuesta a los esteroides y PGC-1α o coactivador de los PPAR³⁴⁻³⁸. La leptina, una adipocina u hormona del tejido adiposo, actúa principalmente en el hipotálamo sobre los núcleos arcuato, ventromediano y tuberomamilar, provee información sobre la cantidad de masa adiposa presente en un individuo dado³⁹ para, a partir de ahí, generar pérdida del apetito e incremento del gasto calórico por activación simpática⁴⁰. Asimismo, en el músculo esquelético aumenta el gasto energético vía β-oxidación^{31,32}. Una vez unida a su receptor, esta adipocina activa directamente la AMP-quinasa (AMPK) tanto a nivel central (neuronas sensibles a la hipoglucemia de los núcleos mencionados) como periférico (músculo esquelético), pero en el hipotálamo en general reprime rápidamente la expresión de genes neuronales de neurotransmisores relacionados con la ingesta alimentaria o la conducta de búsqueda usando la familia de intensificadores transcritores STAT^{31,41}. La leptina en sí es un modelo de obesidad monogénica, ya que los animales que portan de manera homocigota su gen o el de su receptor en forma nula son obesos e hiperfágicos^{29,31}. Se ha sugerido también que en la obesidad hay una leptinorresistencia central³² que impide los efectos de la hormona sobre el hipotálamo⁴⁰; tal leptinorresistencia se debería a la activación local de los intensificadores SOCS, a la presencia de adipocinas proinflamatorias (véase más adelante) o al exceso de ácidos grasos libres que interactúan sobre los órganos circunventriculares.

El tejido adiposo no está formado exclusivamente por adipocitos; a ellos deben sumarse fibroblastos, preadipocitos, macrófagos, polimorfonucleares, linfocitos y también los capilares con su endotelio; todas estas células son las que producen las adipocinas (Tabla 1) que conforman el patrón secretor adiposo^{32,33}. En la obesidad aumenta el infiltrado inmune, ya que los adipocitos

producen factores quimiotácticos de células blancas, y en estas condiciones se produciría un patrón inflamatorio local favorable al desarrollo de IR^{33,40}. Así, con el incremento de la masa adiposa, se segregan en exceso adipocinas proinflamatorias, como la resistina o el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), mientras que casi no se producen las antiinflamatorias, como la adiponectina (Figura 2). El mecanismo molecular sobre cómo ciertas adipocinas causan IR en el tejido adiposo proviene del estudio de la cascada de señalización del TNF- α ; en este caso, el receptor del TNF (TNFR), mediante el adaptador TRAF2, activa las familias MAPK 4 y 3/6, cuyos eslabones finales JNK y p38 fosforilan directamente los sustratos del receptor insulínico (IRS) en la serina 307, impidiendo su acople al RI activo; asimismo, el TNFR activa la tirosina-fosfatasa PTP1B, que inactiva por desfosforilación al RI a toda la parte inicial de su cascada⁴²⁻⁴⁴.

proteína-quinasa 1 inducida por suero y glucocorticoides (SGK1) y son antiinflamatorios, pues antagonizan el factor nuclear κ de los linfocitos B (NF- κ B) mediador de TNF- α e IL-6, pero, por otro, son generadores de IR a través de mecanismos directos, como el aumento de ceramidas intracelulares que bloquean los IRS, o indirectos, como el incremento de la secreción de resistina⁴⁶⁻⁴⁸.

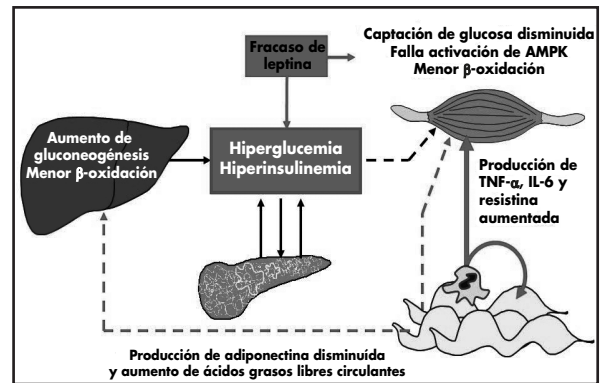


Figura 2: Patrón secretorio de adipocinas (menor secreción de adiponectina y mayor secreción de las proinflamatorias) durante el síndrome metabólico y sus consecuencias, elementos que conducen a la insulinoresistencia.

Adipocina	Funciones
Adipocinas exclusivas de adipocitos	
Leptina	- Control del apetito y señales de adiposidad a nivel hipotalámico
Adiponectina	- Sensibilizante insulínico e inhibidor de la gluconeogénesis
SFRP5	- Morfógeno y antiinflamatorio
Adipocinas exclusivas de macrófagos	
TNF- α	- Proinflamatorio y generador de IR
IL-18	- Proinflamatorio general
CXCL5	- Quimiocina y generador de IR
Adipocinas de varias fuentes (adipocitos, células blancas, endotelio vascular)	
Resistina	- Activador macrofágico general
IL-6	- Proinflamatorio general
CCL2	- Quimiocina macrofágica
NAMPT	- Quimiocina macrofágica
ANGPTL2	- Angiógeno y proinflamatorio
Lipocalina 2	- Activador macrofágico general

Referencias: ANGPTL2, proteína 2 similar angiopoyetina; CCL2, ligando 2 del receptor de quimiocinas CC; CXCL15, ligando 5 del receptor de quimiocinas CXC; IL, interleuquinas; NAMPT, nicotinamida fosforibosil transferasa; SFRP5, proteína 5 relacionada con frizgled.

Tabla 1: Distintas adipocinas (modificado de Ouchi et al.³³).

En el contexto de adiposidad e IR también debe destacarse la acción de los agonistas de PPAR γ y de los glucocorticoides^{7,45}. Los agonistas completos PPAR γ , es decir, los ácidos grasos poliinsaturados o las tiazolidindionas, ejercen un efecto sobre el metabolismo y el desarrollo adiposo similar a la insulina, modifican el perfil de adipocinas hacia la insulinosensibilidad (reducen la secreción de resistina y aumentan la de adiponectina) e inhiben la actividad macrofágica^{33,41,45}. Los glucocorticoides, a través de sus GR, activan y reprimen una gran cantidad de genes; por un lado, favorecen la diferenciación adiposa a través de la

Aproximación enterocéntrica. A partir de la reducción de la IR lograda en obesos sometidos a cirugía bariátrica comenzó a considerarse la flora intestinal como un factor importante de tal resultado⁴⁹. La flora intestinal es la microbiota más grande que interactúa con nuestra economía; comprende unos 10¹⁴ microorganismos, principalmente bacterias, alojados casi todos en el colon⁵⁰. El intestino comienza a poblarse a partir del nacimiento y una vez colonizado unas 1.100 especies bacterianas (de las cuales 160 son realmente importantes), en especial de los filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Actinobacteria*, conviven con el hombre en amplia variabilidad interindividual^{50,51}. La flora resulta trófica para las microvellosidades, controla la secreción de enterohormonas, contiene vías metabólicas complementarias de las humanas (mediante las cuales extrae energía de los polisacáridos no digeribles, sintetiza vitaminas, desconjuga sustancias), produce moléculas inmunomoduladoras y mantiene una barrera contra los patógenos⁴⁹⁻⁵¹. El desarrollo y la funcionalidad de la microbiota a lo largo del tiempo están condicionados por la carga genética, la inmunidad innata, el sexo, la edad, la motilidad intestinal del individuo, el tipo de dieta seguida, o por la presencia de un tratamiento antibiótico, prebiótico o bariátrico. Sus cambios pueden generar un ecosistema disfuncional que

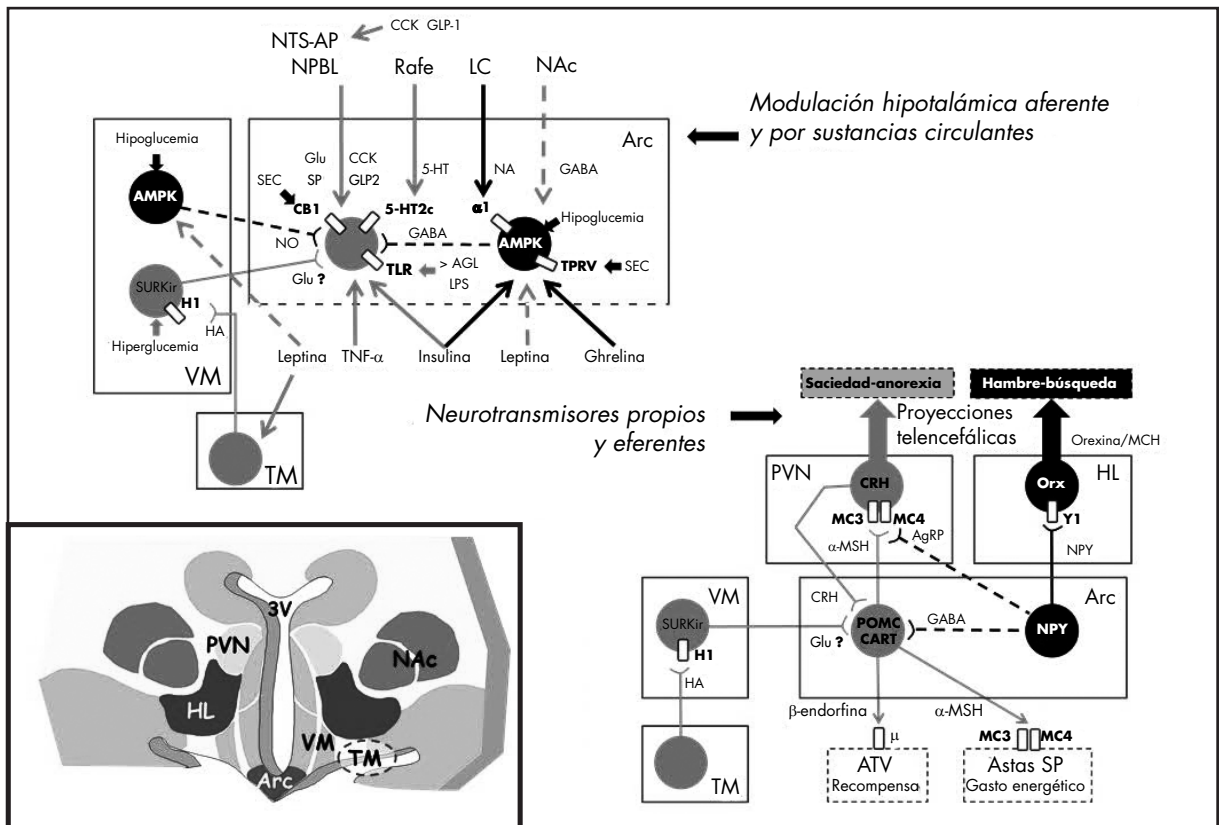
culmina en obesidad-IR o en enfermedad intestinal inflamatoria⁵⁰ y, por ello, podría considerarse como otro modelo de IR. Según esta idea, la microbiota disfuncional podría gestionar adiposidad-obesidad por varios mecanismos interconectados⁵⁰⁻⁵²; algunos metabólico-energéticos, como el mayor aprovechamiento de los ácidos grasos de cadena corta derivados del metabolismo de la fibra celulósica; otros de señalización, como la secreción del polipéptido YY (PYY), de los péptidos similares al glucagón 1 y 2 (GLP-1 y GLP-2) o la supresión de la expresión del gen de la proteína 4 similar a la angiopoyetina (ANGPTL4 o FIAF), y otros favorecedores de la inflamación, como el aumento de la permeabilidad al lipopolisacárido bacteriano.

Aproximación neuroendocrinocéntrica. El hipotálamo constituye el centro de control del apetito, papel definido a partir de la década de 1940 tras una serie de experimentos electrofisiológicos y de lesión: si a animales de experimentación se les lesionaba en la región del núcleo paraventricular, se generaba hiperorexia y obesidad, mientras que si la lesión recaía sobre el hipotálamo lateral se producía hipofagia⁵³. Al hipotálamo llegan varias señales nerviosas y circulantes que regulan la conducta alimentaria^{53,54}; las de adiposidad, las digestivo-gustativas, las de control de los combustibles circulantes o del gasto energético, y las de recompensa. También, en la obesidad llegan señales desde la flora intestinal⁵² y representantes del patrón inflamatorio adiposo⁴¹. Con este esquema se generan conductas complejas de alimentación-saciedad que determinan la ingesta y el gasto calórico diario, o patológicamente, la bulimia-anorexia^{52,54}. Para este modelo, por la influencia de lo descrito, la pérdida del ritmo diario ingesta-gasto podría considerarse un generador de obesidad con IR.

Dentro del hipotálamo, las señales mencionadas convergen al núcleo arcuato (Figura 3). Las aferentes digestivo-gustativas del vago y del glosofaríngeo se proyectan al núcleo del tracto solitario (NTS) que, junto con el núcleo parabraquial lateral, envían al arcuato la información aferente relevante⁵⁵. Las proyecciones del núcleo *accumbens* indican satisfacción-recompensa y, como resultado, instan al arcuato a generar saciedad y a modular la liberación de dopamina por el área tegmental ventral (ATV) para un refuerzo hedónico de la ingesta^{56,57,58}. En cambio, las señales circulantes actúan sobre los órganos circunventriculares asociados (el área postrema o AP para el NTS y la eminencia media para el núcleo arcuato), puesto

que carecen de barrera hematoencefálica⁵⁹. En estas zonas las neuronas toman contacto directo con la sangre a través de espacios sinusoidales con endotelio fenestrado, exponiendo una gran variedad de receptores y canales mediante los cuales los péptidos circulantes (adipocinas, insulina, enterohormonas, productos bacterianos e inmunes) y otras moléculas (iones, ácidos grasos libres y glucosa) brindan información directamente al sistema nervioso central (SNC) para la regulación global y simultánea del medio interno^{60,61}.

Las neuronas del núcleo arcuato pertenecen a dos tipos: las neuroendocrinas, que se encargan del control de la secreción hipofisaria de somatotropina y prolactina, y las de proyección central, que se encargan del balance apetito-gasto energético⁵⁴. Las de proyección son más escasas, se concentran hacia la línea media y se conectan con distintos núcleos encefálicos y medulares; algunas son directamente sensibles a la glucemia⁴⁰ y son peptidérgicas por excelencia, unas coexpresan proopiomelanocortina (POMC) y el transcripto relacionado con cocaína y anfetaminas (CART), y el resto, identificables por ser también gabaérgicas, neuropéptido Y (NPY) y péptido de tipo agoutí (AgRP)^{53,54}. Las neuronas POMC/CART son anorexígenas y se proyectan principalmente al núcleo paraventricular, ATV, núcleo parabraquial lateral, NTS-núcleo dorsal del vago y astas intermediolaterales de la médula. La POMC se procesa en casi todos los sitios a hormona estimulante de melanocitos α (α -MSH), agente anorexígeno por excelencia que actúa sobre los receptores MC3 y MC4, excepto en ATV, donde se procesa a β -endorfina, que inhibe vía receptor μ , la inhibición gabaérgica que pesa sobre las neuronas dopaminérgicas. Cabe destacar que la actividad de α -MSH sobre MC3 y MC4 en el núcleo paraventricular ejerce importantes efectos anorexígenos mediados por el péptido estimulante de ACTH (CRH), mientras que en las astas intermediolaterales de la médula espinal, el efecto principal de la estimulación MC3 y MC4 es la promoción del gasto energético a través de la activación simpática⁵⁴. Las neuronas NPY/AgRP se proyectan principalmente dentro del hipotálamo (hipotálamo lateral, núcleo paraventricular y sobre las neuronas POMC/CART en el propio núcleo arcuato), al núcleo parabraquial lateral y a la parte neurovegetativa de la médula espinal. Así, su efecto principal es generar ingesta alimentaria, ya que NPY activa las neuronas del hipotálamo lateral y estas, de amplia proyección encefálica, mediante



Referencias: En negro: señales orexígenas; en gris: señales de saciedad. Línea sólida: estimulación; línea segmentada: inhibición. Neuronas: AMPK sensibles a la hipoglucemia activables a través la AMP-quinasa; SURKIr, sensibles a la hiperglucemia que expresan el canal del potasio sensible al ATP; POMC/CART expresan la proopiomelanocortina y el transcrito relacionado con cocaína y anfetamina, según la sinapsis involucrada la POMC se procesa a β -endorfina o a hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH); NPY expresan el neuropéptido Y y el péptido agouti (AgRP), esta es también una neurona sensible a la hipoglucemia; CRH expresan la hormona liberadora de corticotropina; Orx expresan orexina y hormona melanocito concentrante (MCH). Neurotransmisores, además de los comentados se usan: glutamato (Glu), γ aminobutirato (GABA), histamina (HA), noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), óxido nítrico (NO), sistema endocanabinoide (SEC), colecistoquinina (CCK), sustancia P (SP) y péptido similar al glucagón -2 (GLP2). Sustancias circulantes: factor de necrosis tumoral α (TNF- α); ácidos grasos libres (AGL); lipopolisacárido bacteriano (LPS). Receptores: H1 para HA, 5-HT $_2c$ para 5-HT, α_1 para NA, CB1 para anandamina (endocanabinoide), m para β -endorfina, MC3 y 4 para α -MSH y AgRP, Y1 para NPY; TPRV, receptor vainilloide para endocanabinoides; RTK, TLR, receptor scavenger de tipo toll (modificada de Routh et al.⁴¹, Guelman⁵³, Sohn et al.⁵⁴, y Balt et al.⁷⁴).

Figura 3: Circuitos hipotálamicos simplificados de control de la conducta alimentaria. Recuadro: corte frontal telencefálico a nivel de los forámenes laterales como referencia anatómica de los núcleos hipotálamicos participantes, arcuato (Arc), ventromediano (VM), paraventricular (PVN), hipotálamo lateral (HL) y tuberomamilar (TM); asimismo, se muestra el núcleo accumbens (NAc) del estriado ventral límbico responsable de la gratificación o recompensa. Arriba, a la izquierda: aferencias al hipotálamo alimentario desde otras partes del SNC, núcleo del tracto solitario (NTS), área postrema (AP), núcleo parabraquial lateral (NPBL), locus coeruleus (LC), núcleo dorsal del rafe (Rafe) y NAc con sus neurotransmisores y algunos receptores, y también las sustancias circulantes que lo activan o lo inhiben, pues actúan en el AP o en la eminencia media, zonas que carecen de barrera hematoencefálica. Abajo, a la derecha: circuito interno hipotálamico con sus neurotransmisores y algunos receptores de interés, así como sus eferencias intrahipotálamicas y extrahipotálamicas, área tegmental ventral (ATV) y astas intermediolaterales simpáticas (SP). El funcionamiento general de este circuito se detalla en el texto.

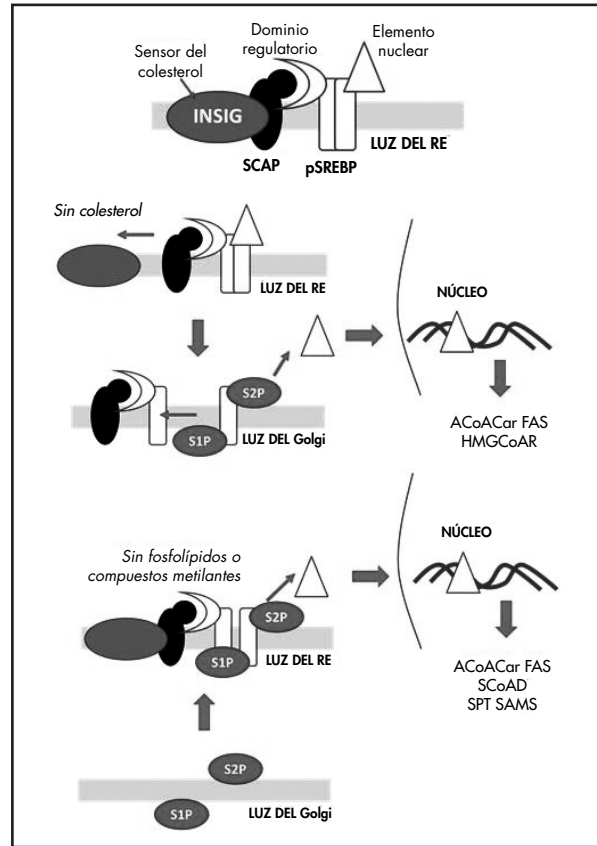
sus neurotransmisores orexina y hormona melanocito concentrante (MCH), inducen el apetito y la conducta de búsqueda. Sin embargo, también resultan inhibitoras de las señales de saciedad-anorexia, sobre neuronas POMC/CART y las del núcleo parabraquial, usando GABA, y sobre las neuronas del núcleo paraventricular mediante AgRP, que resulta un antagonista competitivo endógeno de los receptores MC^{53,54}.

¿Existe una vía final común? Una aproximación no mencionada hasta ahora, pero que podría tomarse como un modelo integrador de IR y SM, es la hepatocéntrica, dado que el hígado es el órgano metabólico por excelencia y es uno de los que más

secreta productos. Esta aproximación apunta a la disregulación hepática del metabolismo glucolípido como gestor de esteatosis y dislipidemia, que termina por dañar la vasculatura. Pero para contestar la pregunta del encabezado se debe bucear a nivel molecular y subcelular, no solo del hígado, sino también de otros tejidos involucrados. Una pista puede provenir del papel que cumplirían en el SM la ya mencionada mTOR y sus complejos junto con los inductores génicos corriente abajo, especialmente las SREBP y el factor inducido por hipoxia (HIF-1 α). La mTOR es una quinasa de punto de control^{34,38,62,63} que, al formar con otras moléculas adaptadoras un par de complejos de

acreción, mTORC1 y mTORC2, pone en marcha la síntesis proteica general y la inducción de varios genes que vinculan el anabolismo a la supervivencia y la proliferación celular, entre ellos, las SREBP, y también, en modelos celulares de tumorigénesis, es productora de ciertos cambios característicos^{38,63}. Los complejos de mTOR son activados por sustratos como glucosa y aminoácidos, agentes anabólicos como insulina e IGF, a la vez que son inhibidos por los sensores de caída energética celular, AMPK y quinasa hepática 1 (LK1), y por las quinasas AKT y GSK3 β como parte de la retroalimentación intracelular para evitar su excesiva estimulación^{38,62-64}. SREBP 1 y 2^{65,66} son moléculas silentes ancladas en las membranas intracelulares (retículo endoplásmico o RE, aparato de Golgi), que se liberan por proteólisis controlada, penetran el núcleo y de esta forma activan la transcripción de genes de la síntesis lipídica general (Figura 4) en respuesta a varios estímulos, como la mayor disponibilidad de glucosa, la falta de colesterol intracelular o sus productos, la falta de compuestos metilantes o la necesidad de expandir el RE ante su sobrecarga^{66,67}. El gen de SREBP1 tiene dos variantes de corte y genera SREBP 1a y 1c, y aunque las funciones de estos intensificadores se superponen, SREBP1a controla en forma constitutiva y con baja eficiencia la lipogénesis y la colesterogénesis, SREBP1c controla preferentemente la lipogénesis y la síntesis de fosfolípidos, y SREBP2 controla la síntesis de colesterol^{66,68}. HIF-1 α ^{62,69} es una proteína citosólica cuyos niveles para un momento dado dependen del balance entre la síntesis (promovida por mTORC1 o varios oncogenes) y la destrucción proteasomal (controlada por el factor sensible a la hipoxia de Von-Hippel-Lindau o VHL). En hipoxia, HIF-1 α se desliga de VHL y, en vez de destruirse, ingresa en el núcleo (donde forma un heterodímero con HIF-1 β) para incrementar la transcripción de genes angiogénicos, antiapoptóticos y de adaptación metabólica (por captación y consumo amplio de glucosa), pero también de invasión mesenquimática⁶⁹.

Una segunda pista proviene del estudio del estrés del RE (EsRE) en tipos celulares (hepatocitos, adipocitos, células beta) de animales bajo SM^{67,70}. El EsRE se inicia por sobrecarga o sobreactividad del retículo, aunque puede ser promovido por el exceso de ácidos grasos libres circulantes (a través del sistema endocanabinoide) o por hiperglucemia^{71,72}, y probablemente también por el metabolismo de algunos fármacos. Bajo EsRE las



Referencias: ACoACar, acetil CoA-carboxilasa; FAS, ácido graso sintasa; HMGCoAR, hidroximetilglutaril CoA-reductasa; SAMS, Sadenosil metionina sintasa; SCoAD, estearil CoA-desaturasa; SPT, serina palmitoil transferasa (modificada de Walker et al.⁶⁶ y Berg et al.⁷³).

Figura 4: Vía reguladora de las proteínas de unión al elemento de respuesta a esteroides (SREBP). Arriba: las SREBP son elementos nucleares derivados de un precursor proteico más grande (pSREBP) anclado a las membranas del retículo endoplásmico (RE). Estos precursores forman complejos con la proteína activadora de clivaje (SCAP) y los productos del gen inducido por insulina (INSIG), sensores del nivel del colesterol celular. Medio: cuando el colesterol cae, INSIG se separa y permite la translocación del complejo al aparato de Golgi; allí, pSREBP sufre la acción sucesiva de una serinoproteasa o peptidasa 1 (S1P) y de una metaloproteasa o peptidasa 2 (S2P) que libera el elemento nuclear y este en forma dimerica penetra en el núcleo y activa genes de colesterogénesis y lipogénesis. Otra activación similar ocurre durante el estrés de RE (EsRE), pero modulado por la chaperona BiP, ya que la idea es ampliar el tamaño del RE. Los complejos de la proteína de mamífero blanco de rapamicina (mTORC1 y 2) activan las SREBP de un modo no conocido; el mecanismo tal vez sea a través de producir EsRE ante la demanda anabólica que desencadenan. Abajo: las SREBP también controlan los niveles de fosfolípidos y su activación es muy sensible a la caída de sustancias transmitilantes y de derivados del folato de portadores de 1 C; en este caso, al revés, S1P y S2P se movilizan desde el Golgi al RE forzando el clivaje independientemente de los niveles de colesterol, lo que implica la presencia de sensores de 1 C no conocidos.

proteínas de secreción o inclusión de la membrana no se pliegan correctamente, no se glucosilan o no se reducen apropiadamente; también hay sobreabundancia de chaperonas libres, como BiP, y depleción de calcio^{67,72}. Tan pronto como se desarrolla EsRE se activan varias señales. La nucleasa

IRE1 activa el mRNA del factor XBP1 a la vez que degrada el resto de mRNA, y la quinasa PERK enlentece la síntesis proteica por fosforilación del factor de iniciación 2 α (eIF2 α). Los precursores de SREBP y del factor de activación transcripcional 6 (ATF6) son movidos al aparato del Golgi de donde se liberan para dirigirse al núcleo; allí, junto con XBP1, activan genes de síntesis lipídica, de chaperonas y de proteasas intracisternales. Finalmente, IRE1 presenta un domino de acreción-activación de las vías del NF- κ B y de AP-1, los que inducen genes de inflamación-apoptosis⁶⁷. Estas señales tratan de adaptar las células expandiendo y mejorando la función del RE para anular su estrés o, en caso contrario, terminar con las células dañadas^{66,71}. En el hígado la mayoría de las células se adaptaría, pero en el transcurso la secreción proteica general y de VLDL en particular se retrasa, el EsRE en sí mismo y el mal manejo de las lipoproteínas propiciarían la esteatosis. En el tejido adiposo los adipocitos también se adaptarían, pero perdiendo parcialmente su capacidad de secretar sus principales productos (LPL, leptina y adiponectina) o exponer GLUT; mientras los macrófagos, que no sufrirían EsRE, secretan sus adipocinas e inclinan la balanza hacia el cuadro inflamatorio. En las células beta, el sobrestímulo que implica la IR junto con la lipotoxicidad por exceso de ácidos grasos circulantes desencadena automáticamente EsRE con acumulación del polipéptido amiloide y luego el disparo de apoptosis, hechos que explican la caída de la masa funcionante y el patrón insulínopénico al avanzar la enfermedad.

Una tercera pista proviene del estudio de los inflamomas^{43,73}, macroagregados intracelulares que contienen receptores para patrones (proteínas de reconocimiento de partes de patógenos o de productos celulares) y caspasas (proteínas de inducción apoptótica), que se ensamblan bajo estrés oxidativo, depósito de cristales imposibles de digerir (como colesterol o ácido úrico) y material infeccioso intracelular. El desarrollo del SM y sus complicaciones vasculares generan varios de los estímulos necesarios para producir inflamomas^{27,43,73}. Se describió que los macrófagos infiltrantes del tejido graso, de las placas de ateroma o de los islotes activan fácilmente a los inflamomas ante estímulos como ceramidas, ácidos grasos libres, radicales libres del oxígeno, cristales de colesterol o amiloide. Estos macrófagos se convierten en grandes amplificadores de la inflamación y desencadenan, según el tejido, IR, progresión o accidente de placa, o insulinoopenia⁷³.

Todo lo relatado podría resumirse siguiendo una línea que empieza en los modelos enteroendocrinocéntricos y neuroendocrinocéntricos como puerta hacia la obesidad, sea por mala alimentación o conducta adictiva, y que con su promoción el modelo adipocéntrico sería el causal necesario de IR, tras lo cual el hepatocéntrico amplificaría el SM y el modelo pancreatocéntrico pasaría a ser el “pade-ciente” final de la línea (y cuya evolución, más rápida o más lenta, se verá según las cargas genética y epigenética que porte el paciente); línea que conducirá inexorablemente, de no mediar tratamiento, al deterioro metabólico-vascular bajo una vía molecular común que incluye la apoptosis-necrosis tisular inducida por EsRE e inflamomas (Figura 5).

En esta primera parte se revisaron conceptos generales sobre el SM y los aspectos que lo caracterizan, mencionando las cuatro aproximaciones hipotéticas que explicarían su origen y desarrollo. En la segunda parte, y teniendo en cuenta estos conocimientos, se abordará su vinculación con la acción de los psicofármacos.

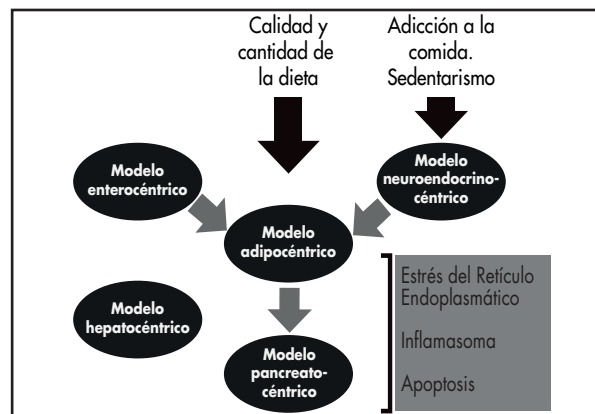


Figura 5: Distintos modelos o aproximaciones (véase el texto para la definición y su alcance) que pueden usarse para explicar la génesis del SM y sus complicaciones. Se muestran también los factores externos que pueden gatillar cada uno e iniciar la evolución del cuadro.

REFERENCIAS

1. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:351-75.
2. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw JE. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
3. Ponte ML, Wach L, Wach A, Serra HA. Prescribing cascade: A proposed new way to evaluate it. *Medicina (B Aires)*. En prensa.
4. Wofford MR, King DS, Harrell TK. Drug-induced metabolic syndrome. *J Clin Hypertens* 2006;8:114-9.
5. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006;51:480-91.

6. Barbaro G, Iacobellis G. Metabolic syndrome associated with HIV and highly active antiretroviral therapy. *Curr Diab Rep* 2009;9:37-42.
7. Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LF. Glucocorticoides: Paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. *Medicina (B Aires)* 2012;72:158-70.
8. Fadel DO, Barmat R, Plotquin Y, Serra HA. Los antipsicóticos y su influencia en la generación del síndrome metabólico y de cardiopatías. *Psicofarmacología* 2005;5(32):27-33.
9. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, & North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
10. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:4-14.
11. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: Atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:171-9.
12. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
13. Gohlke JM, Dhurandhar EJ, Correll CU, Morrato EH, Newcomer JW, Remington G, Nasrallah HA, Crystal S, Nicol G. Adipogenic and Metabolic Effects of APDs Conference Speakers, Allison DB. Recent advances in understanding and mitigating adipogenic and metabolic effects of antipsychotic drugs. *Front Psychiatry* 2012;3:62.
14. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: Insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008;13:27-35.
15. Dubrovsky B. There topics in Bunge's treatise in basic philosophy. The mind-body, teleology and health and disease. En Weingartner P, Dorn G, Gold P, Goodwin F, eds. *Studies on Mario Bunge's Treatise*. Atlanta: GA Riedel Publishing Company; 1990:93-204.
16. Qiao Q, Gao W, Zhang L, Nyamdorj R, Tuomilehto J. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Clin Biochem* 2007;44:232-63.
17. Calderón Montero A. Epidemiología, genética y mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol (supl)* 2007;7:3H-11H.
18. Alegría Ezquerro E, Castellano Vázquez JM, Alegría Barrero A. Obesity, metabolic syndrome, and diabetes: Cardiovascular implications and therapy. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:752-64.
19. Crujeiras AB, Díaz-Lagares A, Moreno-Navarrete JM, Sandoval J, Hervas D, Gómez A, Ricart W, Casanueva FF, Esteller M, Fernández-Real JM. Genome-wide DNA methylation pattern in visceral adipose tissue differentiates insulin-resistant from insulin-sensitive obese subjects. *Transl Res*. En prensa.
20. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-8.
21. Reaven G. All obese individuals are not created equal: Insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005;2:105-12.
22. Weir GC, Bonner-Weir S, Sharma A. Regulation of insulin secretion and islet cell function. En Skyler JS, ed. *Atlas of Diabetes*. Philadelphia: Springer Science; 2008:1-12.
23. Finegood DT, Scaglia L, Bonner-Weir S. Dynamics of β -cell mass in the growing rat pancreas. *Diabetes* 1995;44:249-56.
24. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. β -Cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-10.
25. Zhang YQ, Cleary MM, Si Y, Liu G, Eto Y, Kritzik M, Dabernat S, Kayali AG, Sarvetnick N. Inhibition of activin signaling induces pancreatic epithelial cell expansion and diminishes terminal differentiation of pancreatic β -cells. *Diabetes* 2004;53:2024-33.
26. Wu H, Mezghenna K, Marmol P, Guo T, Moliner A, Yang SN, Berggren PO, Ibáñez CF. Differential regulation of mouse pancreatic islet insulin secretion and Smad proteins by activin ligands. *Diabetologia* 2014;57:148-56.
27. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012;481:278-86.
28. Dayeh T, Volkov P, Saló S, Hall E, Nilsson E, Olsson AH, Kirkpatrick CL, Wollheim CB, Eliasson L, Rönn T, Bacos K, Ling C. Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and non-diabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion. *PLoS Genet* 2014;10:e1004160.
29. Maratos-Flier E. Obesity. En Skyler JS, ed. *Atlas of Diabetes*. Philadelphia: Springer Science; 2008:217-29.
30. Björntorp P. Thrifty genes and human obesity. Are we chasing ghosts? *Lancet* 2001;358:1006-8.
31. Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. Insulin and leptin as adiposity signals. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:267-85.
32. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:129-39.
33. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85-97.
34. Gompertz BD, Kramer LM, Tatham PER. *Signal Transduction*. San Diego: Academic Press Elsevier Sciences; 2002.
35. Watson RT, Pessin JE. Intracellular organization of insulin signaling and GLUT4 translocation. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:175-93.
36. Cohen P, Frame S. The renaissance of GSK3. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:769-76.
37. Zhang J, Hupfeld CJ, Taylor SS, Olefsky JM, Tsien RY. Insulin disrupts β -adrenergic signaling to protein kinase A in adipocytes. *Nature* 2005;437:569-73.
38. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at glance. *J Cell Sci* 2009;122:3589-94.
39. Speakman JR, Levitsky DA, Allison DA, Bray MS, de Castro JM, Clegg DJ, et al. Set points, setting points and some alternative models: Theoretical options to understand how genes and environments combine to regulate body adiposity. *Dis Model Mech* 2011;4:733-45.
40. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010;314:1-16.
41. Routh VH, Hao L, Santiago AM, Sheng Z, Zhou C. Hypothalamic glucose sensing: Making ends meet. *Front Syst Neurosci* 2014;8:236.
42. Nieto-Vázquez I, Fernández-Veledo S, Kramer DK, Vila-Bedmar R, García-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: The link TNF- α . *Arch Physiol Biochem* 2008;114:183-94.
43. Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:15-28.
44. de Alvaro C, Teruel T, Hernández R, Lorenzo M. Tumor necrosis factor α produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor κ B kinase in a p38 MAPK-dependent manner. *J Biol Chem* 2004;279:17070-8.
45. Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor γ in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:331-6.
46. Di Pietro N, Panel V, Hayes S, Bagattin A, Meruvu S, Pandolfi A, Hugendubler L, Fejes-Tóth G, Naray-Fejes-Tóth A, Mueller

- E. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) regulates adipocyte differentiation via forkhead box O1. *Mol Endocrinol* 2010;24:370-80.
47. Zierath JR. The path to insulin resistance: Paved with ceramides? *Cell Metab* 2007;5:161-3.
48. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003;46:1594-603.
49. Álvarez MG. Microbiota intestinal y cirugía bariátrica. *Rev Soc Argent Diab* 2015;49:32-40.
50. Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: Effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:639-46.
51. Greiner T, Bäckhed F. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22:117-23.
52. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell* 2012;148:1258-70.
53. Guelman LR. Neurobiología de la conducta alimentaria. En: Zieher LM, ed. *Psiconeurofarmacología clínica*, 3.ª ed. Buenos Aires: Ursino; 2003:245-58.
54. Sohn JW, Elmquist JK, Williams, KW. Neuronal circuits that regulate feeding behavior and metabolism. *Trends Neurosci* 2013;36:504-12.
55. King MS. Anatomy of the rostral Nucleus of the Solitary Tract. En Bradley RM, ed. *The role of the nucleus of the solitary tract in gustatory processing*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2007:17-38.
56. Frank GKW. Altered brain reward circuits in eating disorders: Chicken or egg? *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:396.
57. Fadel DO, Estrada Martínez L, Zieher LM. Neurotransmisión dopaminérgica. En: Zieher LM, ed. *Psiconeurofarmacología clínica*, 3.ª ed. Buenos Aires: Ursino; 2003:23-48.
58. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: Implications for obesity. *Trends Cogn Sci* 2011;15:37-46.
59. Benarroch EE. Circumventricular organs: Receptive and homostatic functions and clinical implications. *Neurology* 2011;77:1198-204.
60. Levin BE, Magnan C, Dunn-Meynell A, Le Foll C. Metabolic sensing and the brain: Who, what, where and how? *Endocrinology* 2011;152:2552-7.
61. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morani J, Denis R, Cintra DE, et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: Implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci* 2009;14:359-70.
62. Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: Metabolism and growth control in tumor suppression. *Nat Rev Cancer* 2009;9:563-75.
63. Cai H, Dong LQ, Liu F. Recent Advances in Adipose mTOR signaling and function: Therapeutic prospects. *Trends Pharmacol Sci* 2016;37:303-17.
64. Redig AJ, Munshi HG. Metabolic syndrome after hormone-modifying therapy: Risks associated with antineoplastic therapy. *Oncology (Williston Park)* 2010;24:839-44.
65. Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, Ferré P, Foufelle F. SREBP transcription factors: Master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie* 2004;86:839-48.
66. Walker AK, Jacobs RL, Watts JL, Rottiers V, Jiang K, Finnegan DM, et al. A conserved SREBP-1/Phosphatidylcholine feedback circuit regulates lipogenesis in metazoans. *Cell* 2011;147:840-52.
67. Cnop M, Foufelle F, Velloso LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends Mol Med* 2012;18:59-68.
68. Le Hellard S, Theisen FM, Haberhausen M, Raeder MB, Fernø J, Gebhardt S, et al. Association between the insulin-induced gene 2 (INSIG2) and weight gain in a German sample of antipsychotic-treated schizophrenic patients: perturbation of SREBP-controlled lipogenesis in drug-related metabolic adverse effects? *Mol Psychiatry* 2009;14:308-17.
69. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3:721-32.
70. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, Tuncman G, Gorgün C, Glimcher LH, Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress linked obesity, insulin action, ant type 2 diabetes. *Science* 2004;306:457-61.
71. Cnop M. Fatty acids and glucolipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Biochem Soc Trans* 2008;145:5087-96.
72. Maccarrone M, Guzmán M, Mackie K, Doherty P, Harkany T. Programming of neural cells by (endo)cannabinoids: From physiological rules to emerging therapies. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:786-801.
73. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010;140:821-32.
74. Balt SL, Galloway GP, Baggott MJ, Schwartz Z, Mendelson J. Mechanisms and genetics of antipsychotic-associated weight gain. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:179-83.
75. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*, 7th ed. New York: W. H. Freeman & Co; 2012:759.

ANÁLISIS CRÍTICO

La relación entre las características metabólicas y los niveles de TSH en el síndrome del ovario poliquístico es modulada por el peso corporal: un estudio de *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico

The link between metabolic features and TSH levels in polycystic ovary syndrome is modulated by the body weight: an euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp study

Valeria Tagliaferri, Daniela Romualdi, Maurizio Guido, Antonio Mancini, Simona De Cicco, Christian Di Florio, Valentina Immediata, Chantal Di Segni y Antonio Lanzzone

European Journal of Endocrinology 2016;175:433-441.

Resumen

Objetivos: evaluar la relación entre la función tiroidea, el metabolismo de la glucemia/insulinemia y las hormonas esteroideas en las mujeres con síndrome del ovario poliquístico (SOP) y verificar si el índice de masa corporal (IMC) puede influir en la relación de los cuadros del SOP con el hipotiroidismo subclínico.

Diseño: estudio de casos y controles realizado entre enero y diciembre de 2014.

Métodos: se incluyeron 154 mujeres con SOP, de acuerdo con los criterios de Rotterdam, y 88 casos de control. Se realizaron evaluación antropométrica, ensayo hormonal y de lípidos, prueba de tolerancia oral a la glucosa y *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico. El hirsutismo fue documentado por la escala de Ferriman y Gallwey (FG).

Resultados: se encontró hipotiroidismo en un 14% de las mujeres con SOP y en un 1% de los controles ($p < 0,01$). En las mujeres con SOP, los niveles de TSH se correlacionaron directamente con la glucemia de ayuno, pero no con otros parámetros hormonales y metabólicos. Cuando las pacientes con SOP se clasificaron según el IMC, los niveles de TSH se relacionaron significativamente con la secreción de insulina, resistencia insulínica, DHEA y cortisol en las obesas. Se encontró una correlación inversa entre TSH y tanto estradiol como SHBG en el mismo grupo. En las pacientes no obesas, solo el índice cintura-cadera se correlacionó con los niveles de TSH. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico no fue diferente entre los grupos de mujeres con SOP obesas y no obesas (14 y 15%, respectivamente). Sin embargo, el hipotiroidismo subclínico se asoció con niveles más altos de insulina, DHEAS, cortisol y escala de FG solo en el subgrupo de obesas.

Conclusiones

Nuestros datos confirman que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico está incrementada en las mujeres con SOP. Su presencia se asocia con desequilibrios endocrino-metabólicos en el SOP y el exceso de peso parece promover este interjuego.

Comentario

Dra. Karina Tozzi

El diagnóstico de síndrome del ovario poliquístico se caracteriza por la combinación de alteraciones menstruales, anovulación e hiperandrogenismo. Se acompaña, además, de trastornos

metabólicos, como la insulinorresistencia y el hiperinsulinismo. El sobrepeso y la obesidad se hacen también presentes en este grupo.

Las hormonas tiroideas cumplen una función importante en la homeostasis de la glucosa, y tanto su exceso como su déficit alteran ese equilibrio. Estas hormonas regulan el peso corporal, y el hipotiroidismo conlleva un aumento de la masa grasa y alteraciones en el perfil lipídico. También tienen incidencia en el perfil androgénico, ya que modifican los niveles de la SHBG y convierten la androstenodiona en testosterona y estradiol. Por lo tanto, una disfunción puede afectar la función gonadal y la fertilidad, y alterar la ovulación.

Es concebible, entonces, que la relación entre hipotiroidismo, insulinorresistencia y SOP haya sido objeto de estudio de diversos grupos¹⁻³.

El presente trabajo intenta relacionar el vínculo entre las hormonas tiroideas y su posible papel en la regulación de la sensibilidad periférica a la insulina, utilizando como método el *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico, considerado el método de referencia para esta evaluación.

Todos los estudios epidemiológicos sobre hipotiroidismo subclínico arrojan una prevalencia del 4 al 10% para la población adulta general. El presente estudio aumenta esa prevalencia a un 14,28% en las pacientes con SOP frente a las de control porque toma como referencia un valor de corte para la TSH de 2,8 mUI/ml (basado en los propios estudios para este laboratorio). No obstante, cuando se toma a las pacientes con sobrepeso/obesidad, la incidencia de hipotiroidismo subclínico es mayor en los grupos con SOP. Esto puede hacer considerar el SOP como una influencia *per se* para la función tiroidea, o viceversa.

Al analizar la relación de TSH con la glucemia de ayunas, se encontró una correlación positiva entre ambas, una condición difícil de explicar para los autores. Lo que se esperaba encontrar era la correlación del sobrepeso con los niveles aumentados del índice de andrógenos libres, los valores de insulina de ayunas y una menor insulinosensibilidad.

También se observó una correlación inversa entre la TSH y los niveles de 17- β -estradiol. Esto se relaciona con la fuerte evidencia que hay sobre el papel de los estrógenos en la fisiología tiroidea.

En el grupo de SOP, también se encontró una correlación directa entre la TSH y los niveles de DHEA y cortisol. Estos parámetros fueron significativamente más altos en las pacientes con SOP e hipotiroidismo subclínico que en las eutiroideas.

En este mismo grupo de pacientes con SOP hubo una unión interesante: la que vincula la función tiroidea con el metabolismo de la glucosa. Particularmente, este estudio es el primero que vincula la TSH con la insulinoresistencia determinada por el *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico.

Lo que falta establecer es si la elevación de la TSH en las pacientes con SOP es causa o es consecuencia de la insulinoresistencia.

Para finalizar, este estudio es el primero que emplea el *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico para vincular la tiroides con el metabolismo de la glucosa y la insulinoresistencia. El valor de corte utilizado para la TSH es muy bajo (2,8 mUI/ml) y puede haber un gran sesgo en este aspecto.

De todas formas, se pudo correlacionar eficazmente la relación de los niveles de TSH con la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia en las obesas con SOP.

Como contrapartida de este trabajo, cabe mencionar una publicación reciente, un metanálisis⁴ que incluyó a 2.654 pacientes con SOP, de las cuales 577 tenían SOP e hipotiroidismo subclínico y las restantes 2.077, solo SOP. Resultó bastante dificultoso determinar el valor de corte para el hipotiroidismo subclínico. A fin de documentar la resistencia insulínica se utilizaron el HOMA-IR (*model assessment for insulin resistance*) y la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Con respecto a esto, la sensibilidad a la insulina puede estar ligeramente afectada cuan-

do se toma el HOMA, pero en este ítem hubo un subregistro para la prueba de tolerancia oral a la glucosa, los niveles de insulina o el QUICKI.

Los autores concluyen que, en la actualidad, no hay evidencia que avale que el hipotiroidismo subclínico ejerza un impacto perjudicial en el perfil metabólico y hormonal de las pacientes con SOP. Aun conociéndose a largo plazo los posibles efectos nocivos de la disfunción tiroidea, tampoco justifican el uso de la levotiroxina.

Es importante entender que en las distintas observaciones, desde la más alta perspectiva científica, con independencia de la propuesta que adoptemos y los juicios que realicemos, veamos cómo interrelacionamos esa evidencia con los factores propios de nuestro entorno.

REFERENCIAS

1. Niepomniszcze H, Brenta G, Rezzónico J. Insulino-resistencia y tiroides. Tratado Argentino de Tiroides. Cap. 88.
2. Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid* 2008;18(4):461-4.
3. Herrera JD, Leiva PL, Martin ML. Insulinoresistencia asociada a cambios en los niveles de tirotrófina en pacientes eutiroideos o con disfunción tiroidea subclínica. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2012;49:175-82.
4. Pergialiotis V, et al. Management of endocrine disease: The impact of subclinical hypothyroidism on anthropometric characteristics, lipid, glucose and hormonal profile of PCOS patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016;176(3):R159-R166.

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

Crterios, prevalencia y fenotipo del síndrome del ovario poliquístico

Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome

Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gabrilova-Jordan L, Azziz R.

Fertility Sterility 2016;106:6-15.

Resumen

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es un trastorno de alta prevalencia que afecta a mujeres en edad reproductiva en todo el mundo. Este artículo aborda la evolución de los criterios utilizados para su diagnóstico; revisa los recientes avances en el enfoque fenotípico, específicamente en el contexto de los criterios de Rotterdam ampliados; y discute las

limitaciones de los criterios actuales utilizados para el diagnóstico, particularmente cuando se estudia a adolescentes y mujeres en la perimenopausia y la posmenopausia. Además, describe los avances en la comprensión de la epidemiología del SOP. Esta revisión reconoce que, pese a la alta prevalencia del SOP, hay una mayor variabilidad cuando se utilizan los criterios de Rotterdam 2003 debido a las

limitaciones en el muestreo poblacional y a los enfoques utilizados para definir los fenotipos del síndrome. Por último, se discute la distribución de los fenotipos de SOP, su morbilidad y el papel que desempeña el sesgo de referencia en la epidemiología del síndrome.

Comentario

Dra. Marisa Geller

Ginecóloga Especialista en Medicina Reproductiva

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es la alteración endocrina más frecuente en las mujeres en edad reproductiva, y su prevalencia está estrechamente relacionada con la manera de hacer el diagnóstico y con la población evaluada.

El diagnóstico se sustenta en hallazgos clínicos y físicos. La primera definición se basó en la presencia de los criterios establecidos por el consenso del *National Institute of Health* (NIH) de 1990: 1) hiperandrogenismo clínico o bioquímico; 2) anovulación crónica, y 3) exclusión de otras etiologías. Más tarde, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y de Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) formularon un nuevo consenso que pasó a ser el consenso de Rotterdam de 2003. Así, se requieren dos de estos tres criterios para hacer el diagnóstico de SOP: 1) ecografía con ovarios de aspecto poliquístico; 2) oligoanovulación y/o anovulación crónica; 3) hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y la exclusión de otras etiologías. Dado que esta manera de hacer el diagnóstico incluye a las pacientes sin hiperandrogenismo, en 2006 se creó la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES), que establece que para hacer el diagnóstico de SOP se requiere tener hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y disfunción ovárica (oligoanovulación y/o anovulación crónica o una ecografía con ovarios de aspecto poliquístico), excluyendo otras etiologías de hiperandrogenismo.

Como el debate continuaba, en 2012 se realizó un *workshop* donde se sugirió seguir con los criterios diagnósticos según ESHRE/ASRM, pero incorporar distintos fenotipos para clasificar a las pacientes con SOP. Así surgen el fenotipo A: hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + oligoanovulación y/o anovulación crónica + ecografía con ovarios de aspecto poliquístico; el fenotipo B: hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + oligoanovulación y/o anovulación crónica; el fenotipo C: hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico + ecografía con ovarios de aspecto poliquístico, y

el fenotipo D: oligoanovulación y/o anovulación crónica + ecografía con ovarios de aspecto poliquístico. Esta clasificación permite identificar a las pacientes con mayores riesgos cardiovasculares y metabólicos (fenotipos A y B) y ayuda a estudiar a cada grupo de pacientes en forma separada en los trabajos epidemiológicos.

Es importante tener en cuenta el grupo etario que estamos evaluando. En el caso de las adolescentes también se genera el debate sobre cómo hacer el diagnóstico, ya que es una etapa de transición hormonal y reproductiva en la que los parámetros no son iguales a los de la mujer adulta. Por eso, se realizó un *workshop* de ESHRE/ASRM que, junto con las guías de la Sociedad de Endocrinología, recomiendan hacer el diagnóstico en estas pacientes en presencia de andrógenos elevados y/o hirsutismo progresivo con oligomenorrea/amenorrea después de 2 años de la menarca y/o amenorrea primaria a los 16 años y/o un volumen ovárico >10 cm³ excluyendo otras etiologías.

En la perimenopausia, el diagnóstico de SOP también es un desafío, ya que las manifestaciones clínicas mejoran con la edad. La mujer tiene ciclos más regulares y disminuyen tanto el volumen ovárico como los valores de los andrógenos. A partir de 2013, la Sociedad de Endocrinología recomienda hacer el diagnóstico en este grupo etario basándose en el antecedente de las alteraciones menstruales y el hiperandrogenismo. Es poco probable que la ecografía sea útil en estas mujeres por los cambios que se producen en los ovarios con el aumento de la edad.

La prevalencia del SOP varía según el criterio diagnóstico utilizado, según el país por las diferencias étnicas y según la edad de la población en estudio. Pero lo que es sabido es que la gravedad de los síntomas es mayor si nos basamos en los criterios del NIH y, por ende, en los fenotipos A y B, también llamados fenotipos clásicos.

La presencia de hiperandrogenismo, el mayor índice de masa corporal (IMC) y las irregularidades menstruales son factores predictivos independientes de disfunción metabólica, mientras que la morfología ovárica no lo es.

Los fenotipos A y B presentan más esteatosis hepática y mayores niveles de hormona antimülleriana (AMH). Las mujeres con el fenotipo C o SOP ovulatorio suelen tener todos los parámetros en valores intermedios. En un estudio italiano se observó que, en este grupo, las pacientes presentaban un mayor nivel socioeconómico que en los

otros fenotipos. El fenotipo D, también llamado no hiperandrogénico, suele ser el que menos compromiso endocrino y metabólico tiene.

Para saber qué fenotipo es más frecuente es importante determinar en qué marco lo establecemos. Si vemos las pacientes con SOP, aproximadamente dos tercios pertenecen al grupo de SOP clásico. Pero si observamos a un grupo no seleccionado de mujeres, dos tercios tienen el fenotipo B y C, mientras que el grupo A y D tienen la misma prevalencia. Lo interesante es que los grupos con más trastornos metabólicos (fenotipo A) y con menos trastornos metabólicos (fenotipo D) fueron los menos frecuentes.

El SOP es una endocrinopatía que reúne un grupo heterogéneo de signos y síntomas. Algunas mujeres tienen una presentación clínica leve, en tanto que otras presentan alteraciones reproductivas, endocrinas y metabólicas. El diagnóstico de SOP tiene implicaciones a largo plazo que afectan la salud y el bienestar de la paciente. Por eso es importante identificar a aquellas mujeres que van a desarrollar la patología y evitar tanto el sobrediagnóstico como el subdiagnóstico. Una

manera de comparar a pacientes iguales es, entonces, dividiéndolas según el fenotipo.

El exceso de andrógenos, la oligomenorrea/anovulación y los ovarios de aspecto poliquístico son los tres criterios utilizados para el diagnóstico. Es importante tener en cuenta que el último consenso de Rotterdam de 2003 incorporó a más mujeres al *pool* de pacientes, ya que no es necesario el hiperandrogenismo para establecer el diagnóstico; a su vez, las mujeres hiperandrogénicas, pero sin alteraciones del ciclo, pueden estar incluidas en él. Por lo tanto, es necesario ser muy cauto a la hora de rotular a una paciente como portadora de un SOP por las connotaciones que tiene, sobre todo, teniendo en cuenta los factores de riesgo a largo plazo y la posibilidad de secuelas futuras.

Este análisis sobre la prevalencia del SOP, la manera de hacer el diagnóstico y, en definitiva, la forma en que se agrupa a las pacientes con esta patología nos muestra que, según cómo evaluemos esta entidad, van a ser las conclusiones que podamos sacar. Por lo tanto, es muy importante cómo hacemos el diagnóstico y qué tipo de paciente tenemos delante según su etnia y, en especial, su edad.

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

Efectos del inositol en mujeres con SOP: revisión sistemática de ensayos controlados y aleatorizados

Effects of inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials

Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F.

International Journal of Endocrinology 2016;2016:1849162.

Resumen

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino común, con etiología y fisiopatología complejas, que permanece poco entendido. Afecta a un 5 a 10% de las mujeres en edad reproductiva que suelen padecer obesidad, hiperandrogenismo, disfunciones ováricas e irregularidades menstruales. De hecho, es la causa más común de infertilidad anovulatoria en los países industrializados y está asociado con resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo 2 y aumento del riesgo cardiovascular. Aunque la resistencia a

la insulina no está incluida como criterio para el diagnóstico, es una condición patológica crítica del SOP. El propósito de esta revisión sistemática fue analizar los ensayos clínicos aleatorizados recientes de inositol en el SOP, en especial myo- y D-chiro-inositol, a fin de dilucidar su participación fisiológica en el SOP y el potencial uso terapéutico, solo y en conjunto con las técnicas de reproducción asistida, en el tratamiento clínico de las mujeres con ese síndrome.