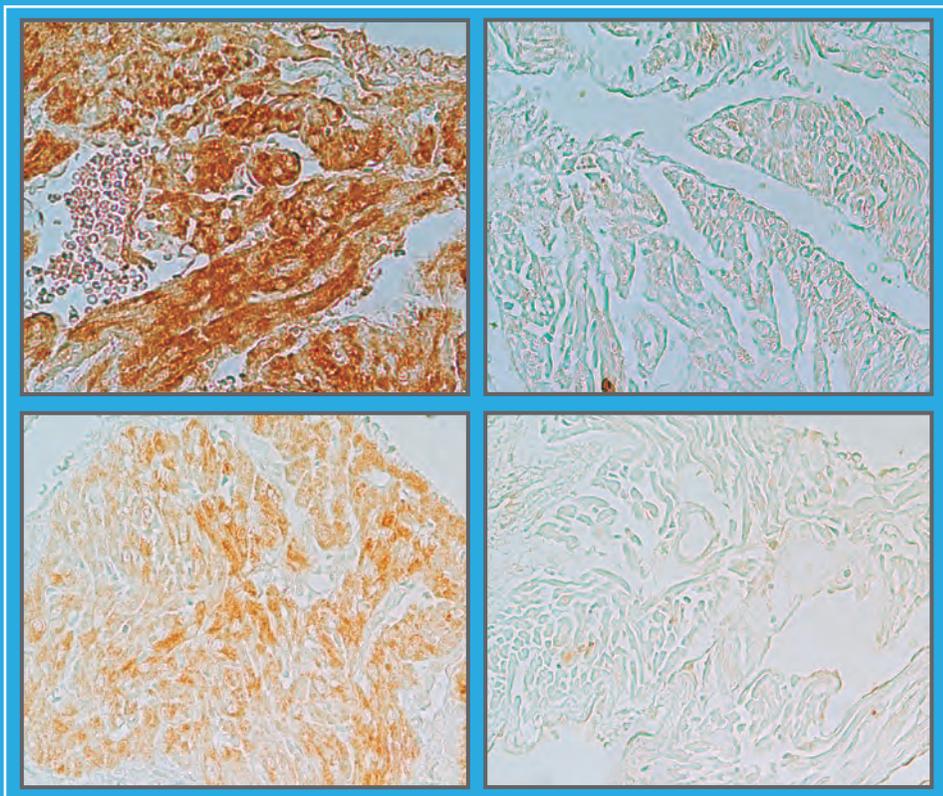


Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



Contenido de este número:

- Premio Bioquímico Prof. Dra. Josefina Varela 2016: Programación intrauterina de anomalías dependientes del sexo en el corazón de la cría de rata diabética. Posibles vías de prevención mediante tratamientos en la gestación
- Nutrigenómica, hacia una nutrición personalizada
- Vacunación contra el VPH en el hombre
- Síndrome metabólico y psicofármacos, un fenómeno creciente y peligroso. Parte 2
- Obesidad materna y retardo del crecimiento intrauterino: factores asociados al origen prenatal de la obesidad
- Incremento del riesgo de trastornos de la alimentación en el síndrome del ovario poliquístico

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 • Nº 2 • Junio 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
Protesorera: Dra. Laura Mittelberg
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.

Subdirectoras: 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 Favaloro, 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.

Miembros: 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. Mariela Bilotas, Doctora en Ciencias Biológicas (UBA), Investigadora Adjunta del CONICET, Laboratorio de Inmunología de la Reproducción, IBYME-CONICET. **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 Favaloro, CABA, Argentina, Fellow del American College of Gynecology and Obstetrics. **Dra. Luciana Porrati**, 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 Re-

producción del Hospital Bernardino Rivadavia, CABA, Argentina. **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.

Miembros internacionales: **Dr. Patricio Barrriga**, Gineco-endocrinólogo, Presidente Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica (SOCHEG). Profesor Asociado de la Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae y San Sebastián, M.D. Fellow A.C.C.O.G. **Dr. Andrea Genazzani**, Full Professor. Director del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Pisa, Italia. Presidente de la International Society of Gynecological Endocrinology. *Editor-in Chief* de *Gynecological Endocrinology Journal*. Editor de APOG (*Permanent Update in Gynecology and Obstetrics*). **Dr. Gustavo Maciel**, Profesor Asociado Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo (FMUSP), Brasil. Coordinador de Sección Ginecología Endócrina y Climatario del Hospital de Clínicas de FMUSP. Investigador Principal, Laboratorio de Ginecología Estructural y Molecular (LIM58), Depto Ginecología, FMUSP.

Propietaria:

Asociación Civil Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Domicilio Legal de la Revista:

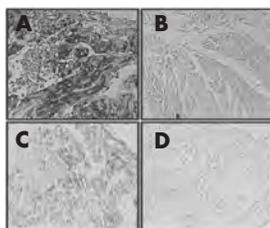
Viamonte 2660, piso 6° of. D (C1056ABR), CABA, Argentina
Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor:
Exp. Nº 5.331.907. ISSN 1515-8845 (impresa)
ISSN 2469-0252 (en línea). Periodicidad: semestral

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
Av. Acoyte 25, 4° piso, of. E (C1405BFA), CABA, Argentina. Tel.: (011) 4903-1090/2210
E-mail: administracion@editorialogica.com.ar
www.lugoneseditorial.com.ar

Año 24 • Volumen XXIV • Nº 2 • Junio de 2017
Imprenta: Gráfica Offset SRL. Domicilio: Santa Elena 328, CABA, Argentina
La presente edición está impresa en papel libre de cloro.

Tapa



Tratamientos maternos con antioxidantes mitocondriales previenen el daño inducido por peroxinitros y la sobreproducción de metaloproteasas (MMP) en el corazón de la cría macho de rata diabética. **A)** Proteínas nitradas en el corazón de la cría macho de rata diabética; **B)** Proteínas nitradas en el corazón de la cría macho de rata diabética tratada con antioxidantes mitocondriales durante la gestación; **C)** MMP9 en el corazón de la cría macho de rata diabética; **D)** MMP9 en el corazón de la cría macho de rata diabética tratada con antioxidantes mitocondriales durante la gestación.

Autora: Lic. Sabrina Roberti

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 Zurueta

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°, ofic. 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**
- Premio Bioquímico Prof. Dra. Josefina Varela 2016: Programación intrauterina de anomalías dependientes del sexo en el corazón de la cría de rata diabética. Posibles vías de prevención mediante tratamientos en la gestación
Romina Higa, Sabrina Roberti, María Belén Mazzucco, Daiana Fornes, Evangelina Capobianco, Verónica White, Alicia Jawerbaum 41
- ACTUALIZACIÓN**
- Obesidad materna y retardo del crecimiento intrauterino: factores asociados al origen prenatal de la obesidad
María Gabriela Rovira 48
 - Nutrigenómica, hacia una nutrición personalizada
María Cecilia Ponce, Damián Ignacio Rozenberg 55
 - Vacunación contra el VPH en el hombre
Silvio A. Tatti, Laura A. Fleider 62
- REVISIÓN**
- Síndrome metabólico y psicofármacos, un fenómeno creciente y peligroso. Parte 2
Héctor Alejandro Serra, Daniel Oscar Fadel 66
- ANÁLISIS CRÍTICOS POR EXPERTOS DE TRABAJOS SELECCIONADOS**
- Incremento del riesgo de trastornos de la alimentación en el síndrome del ovario poliquístico
Comentario: Dra. Dalhia Abramovich 72
- NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA**
- Hemostasia placentaria e inflamación estéril. Nuevos conocimientos sobre la enfermedad vascular gestacional 74

INDEX

- ORIGINAL ARTICLE**
- Biochemical Award: Prof. Dra. Josefina Varela 2016: Intrauterine programming of sex-dependent alterations in the heart of the offspring of diabetic rats. Possible prevention through treatments in pregnancy
Romina Higa, Sabrina Roberti, María Belén Mazzucco, Daiana Fornes, Evangelina Capobianco, Verónica White, Alicia Jawerbaum 41
- UPDATES**
- Maternal obesity and intrauterine growth restriction: factors associated with the prenatal origin of obesity
María Gabriela Rovira 48
 - Nutrigenomics, towards a personal nutrition
María Cecilia Ponce, Damián Ignacio Rozenberg 55
 - HPV vaccination in men
Silvio A. Tatti, Laura A. Fleider 62
- REVIEW**
- Metabolic syndrome and psychotropic drugs, an increasing and dangerous phenomenon. Part 2
Héctor Alejandro Serra, Daniel Oscar Fadel 66
- CRITICAL ANALYSIS OF SELECTED ARTICLES: EXPERTS' OPINIONS**
- Increased risk of disordered eating in polycystic ovary syndrome
Comment: Dr. Dalhia Abramovich 72
- NOVEL ARTICLE**
- Placental hemostasis and sterile inflammation. New insights into gestational vascular disease 74

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, con una extensión máxima de 30 hojas.

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@lifileuven.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.

Premio Bioquímico Prof. Dra. Josefina Varela 2016: Programación intrauterina de anomalías dependientes del sexo en el corazón de la cría de rata diabética. Posibles vías de prevención mediante tratamientos en la gestación

Biochemical Award: Prof. Dra. Josefina Varela 2016: Intrauterine programming of sex-dependent alterations in the heart of the offspring of diabetic rats. Possible prevention through treatments in pregnancy

Romina Higa^{1,2*}, Sabrina Roberti^{1,2*}, María Belén Mazzucco^{1,2}, Daiana Fornes^{1,2}, Evangelina Capobianco^{1,2},
Verónica White^{1,2} y Alicia Jawerbaum^{1,2}

¹ Facultad de Medicina, UBA, CABA, Argentina

² Laboratorio de Reproducción y Metabolismo, CONICET - UBA. *Autoras con igual contribución

Contacto de la autora: Alicia Jawerbaum

Email: a.jawerbaum@gmail.com

Correspondencia: CEFYBO, Paraguay 2155, piso 17, (C1121ABG), CABA, Argentina

Recibido: 1/4/2017 Aceptado: 1/5/2017

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

Resumen

Introducción: la diabetes materna programa, en forma intrauterina, anomalías cardíacas, conociéndose poco acerca de sus mecanismos de inducción, de su dependencia del sexo y de la posibilidad de prevención mediante tratamientos durante la gestación.

Objetivos: evaluar los marcadores del entorno prooxidante y proinflamatorio y de la remodelación de la matriz extracelular (MEC) en el corazón de las crías hembra y macho de rata diabética, y analizar si los tratamientos maternos con un antioxidante mitocondrial previenen la programación intrauterina de anomalías en este órgano.

Métodos: las ratas diabéticas se obtuvieron por administración neonatal de estreptozocina (modelo de diabetes moderada, glucemias entre 180 y 300 mg/dl). Se aparearon ratas sanas y ratas diabéticas adultas con machos sanos. Desde el día 1 de gestación y hasta su término los animales fueron tratados o no con idebenona (100 mg/kg). Los estudios se realizaron en la aurícula del corazón de las crías en el momento del destete mediante inmunohistoquímica.

Resultados: las crías macho de rata diabética presentaron en su corazón elevados niveles del factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF, marcador del entorno proinflamatorio y profibrótico), de metaloproteasa 9 (MMP9), marcador del entorno proinflamatorio y de remodelación de la MEC) y elevada nitración proteica (marcador del daño inducido por peroxinitritos, potentes oxidantes). El tratamiento materno con idebenona pudo revertir las anomalías evidenciadas en el corazón de las crías macho de los animales diabéticos. Las crías hembra de rata diabética presentaron en su corazón elevados niveles de CTGF, que fueron revertidos por tratamientos maternos con idebenona. Sin embargo, el corazón de las crías hembra de rata diabética no mostró cambios en los niveles de MMP9 ni de nitrotirosina.

Conclusiones: la programación intrauterina de anomalías en el corazón de la cría de rata diabética afecta en mayor medida a los machos y es posible prevenirla mediante tratamientos maternos con capacidad antioxidante.

Palabras clave: programación intrauterina, diabetes materna, entorno prooxidante.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 2 Junio de 2017: 41-48

Abstract

Introduction: maternal diabetes induces intrauterine programming of heart alterations, but the sex-dependence, the mechanisms involved and the putative pathways to prevent them are poorly understood.

Objectives: to address changes in markers of the prooxidant and proinflammatory environment as well as markers of adrenergic extracellular matrix remodeling in the heart of male and female offspring of diabetic rats and to evaluate whether maternal treatments with a mitochondrial antioxidant prevents the intrauterine programming of heart alterations.

Methods: diabetic rats were obtained through neonatal streptozotocin administration (model of mild diabetes, glycemia: 180 y 300 mg/dl). Control and diabetic rats were mated with healthy males. From day 1 of pregnancy to term, the rats were treated or not with idebenone (100 mg/kg). Studies were performed in the heart of the offspring at weaning, through immunohistochemistry.

Results: male offspring of diabetic rats showed in their heart increased levels of connective tissue growth factor (CTGF, marker of the proinflammatory and profibrotic environment) and matrix metalloproteinase 9 (MMP9, marker of the proinflammatory state and extracellular matrix remodeling), elevated protein nitration (marker of peroxynitrite-induced damage, being peroxynitrites potent oxidants). Maternal idebenone treatment prevented the anomalies evidenced in the heart atrium of male offspring of diabetic animals. Female offspring of diabetic rats showed in their heart increased levels of CTGF, which were prevented by maternal treatment with idebenone. Differently, the heart of female offspring of diabetic rats did not show changes in the levels of MMP9 and nitrated proteins.

Conclusions: intrauterine programming of heart impairments in the offspring of diabetic rats affects males more markedly than females. Importantly, it is possible to prevent these alterations with maternal antioxidant treatments.

Key words: intrauterine programming, maternal diabetes, prooxidant environment.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 2 Junio de 2017: 41-48

INTRODUCCIÓN

La diabetes materna afecta el desarrollo feto-placentario y programa, en forma intrauterina, patologías metabólicas y cardiovasculares que serán evidentes en la progenie¹⁻⁴.

Las anomalías metabólicas presentes en la gestante con diabetes conducen al pasaje de un exceso de sustratos metabólicos al feto e incrementa tanto los procesos oxidativos como los procesos anabólicos vinculados a la mayor producción de insulina fetal. Estos eventos darían lugar al sobrecrecimiento fetal, marcador fenotípico de una programación intrauterina adversa, y también a la inducción de un entorno prooxidante y proinflamatorio intrauterino que va a afectar el desarrollo de diversos órganos fetales, con adversas consecuencias en los períodos perinatal y posnatal^{2,5,6}. El entorno prooxidante y proinflamatorio conduce a una desregulación de deposición/remoción de la matriz extracelular, que cumple una función activa en el mantenimiento de este entorno proinflamatorio y que condiciona la función de células propias del tejido y de las reclutadas del sistema inmunitario^{7,8}.

Diversos estudios realizados en pacientes con diabetes y en modelos experimentales de diabetes evidenciaron la presencia de estrés oxidativo y nitrativo en el feto y la placenta en desarrollo proveniente de madres diabéticas^{7,9,10}. Conociendo que el estrés oxidativo inducido por la diabetes es un inductor de daño tisular, se han evaluado diferentes antioxidantes en modelos experimentales de diabetes y su acción vinculada a la mejora del desarrollo embrionario y fetal¹¹.

Entre los tratamientos antioxidantes se encuentra la suplementación con la coenzima Q10¹², tratamiento aún poco evaluado en la gestación. Este antioxidante mitocondrial y transportador de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial ha mostrado tener efectos beneficiosos en enfermedades cardiovasculares en los estudios preclínicos y clínicos¹³. La idebenona es un análogo sintético de la coenzima Q10 caracterizada por tener el mismo anillo de benzoquinona que la coenzima Q10, con una cadena lateral corta de hidroxidecil en lugar de la cadena lateral isoprenoide de la coenzima¹⁴. Al igual que la coenzima Q10, la idebenona provee protección frente al estrés oxidativo y tiene la capacidad de eliminar los radicales libres. Su estructura química le permite influir en el balance de electrones dentro de la mitocondria y regular las reacciones redox reversibles, actuando como un potente antioxidante y transportador de electrones, y también aumentando

la producción celular de ATP¹⁵. Surge el interés por evaluar este antioxidante mitocondrial en modelos experimentales de diabetes y gestación y de analizar su posible efecto beneficioso sobre la programación intrauterina de las alteraciones cardíacas inducidas por la diabetes materna.

Asimismo, es importante y conocida la influencia del sexo en la salud cardiovascular y en la programación intrauterina de enfermedades metabólicas y cardiovasculares¹⁶. Estos antecedentes impulsaron el estudio de los parámetros vinculados a los procesos proinflamatorios, prooxidantes y de remodelación de la matriz extracelular en el corazón de las crías hembra y macho de ratas sanas y de ratas diabéticas, y el interés por efectuar tratamientos maternos que puedan ejercer efectos antioxidantes que posibiliten regular el anómalo entorno intrauterino y que prevengan la programación intrauterina anormal en el corazón de la descendencia.

Los objetivos de este estudio son: 1) comparar los parámetros metabólicos y los marcadores del entorno prooxidante/proinflamatorio y de la remodelación de la matriz extracelular en el corazón de las crías macho y hembra provenientes de ratas sanas y de ratas diabéticas y 2) evaluar el efecto de los tratamientos maternos con idebenona sobre los parámetros en estudio en el corazón de esas crías.

MÉTODOS

Animales y tratamientos

Se mantuvieron ratas hembra y macho Wistar con alimento balanceado y agua *ad libitum* bajo ciclos de 14 horas luz-10 horas oscuridad y una temperatura de 22°C con humedad constante. El proyecto fue aprobado por CICUAL. Se respetaron las normas de la guía de la institución local, basadas en las pautas de la *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Institutes of Health (NIH Publication, 8th edition, 2011)*.

Se utilizó un modelo experimental de diabetes moderada obtenido mediante la administración neonatal de estreptozocina por inyección subcutánea (90 mg/kg) en ratas Wistar hembra de 2 días de vida, como anteriormente¹⁰. La estreptozocina tiene un efecto tóxico sobre las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, de modo que la muerte de esas células genera la falta de secreción de insulina. Al administrar este fármaco en el período neonatal, el páncreas se regenera parcialmente y produce insulina, aunque en menor cantidad que lo normal, y se obtiene un modelo moderado de diabetes compatible con la preñez¹⁷. Por otro lado,

el grupo de ratas de control fue inyectado en simultáneo con *buffer* citrato, vehículo en el cual se disuelve la estreptozocina.

El modelo de diabetes estudiado se caracterizó por presentar glucemias de entre 180 y 300 mg/dl en la adultez en el caso de las hembras inyectadas con estreptozocina (diabéticas) y de entre 80 y 100 mg/dl en el caso de las hembras inyectadas con el vehículo (controles). Las determinaciones de la glucemia se realizaron a partir de la sangre obtenida de la vena central de la cola con tiras reactivas comerciales y glucómetro.

Una vez adultas, las ratas hembra de control y las ratas diabéticas fueron apareadas con machos sanos. El día 1 de preñez se determinó mediante la detección de espermatozoides en el tracto vaginal. Las madres fueron tratadas, o no, durante toda la gestación con idebenona (100 mg/kg/día por vía oral) o con el vehículo (control). El tratamiento finalizó al nacer y no se realizó otro tratamiento en las madres ni en las crías. Se estudiaron las crías de las ratas sanas y de las ratas diabéticas en el momento del destete. Las crías fueron sacrificadas y se obtuvo el suero (separado para hembras y machos) y el corazón (un corazón de una hembra y de un macho por camada y por experimento). Las muestras de corazón se fijaron en formaldehído al 4% para su posterior procesamiento histológico. Los sueros se conservaron a -20°C hasta utilizarlos para la medición de los parámetros metabólicos.

Determinaciones séricas: las determinaciones séricas de glucosa y triglicéridos se realizaron utilizando equipos comerciales, como previamente⁹.

Inmunohistoquímica: a fin de evaluar los niveles proteicos de CTGF, de MMP9 y de proteínas nitradas, se llevaron a cabo ensayos inmunohistoquímicos, como previamente¹⁸. Para ello, se fijaron los corazones sin seccionar en formaldehído al 4% durante 48 horas y luego se los transvasó a alcohol al 70%, donde se los conservó para su procesamiento. A continuación, se procedió a la deshidratación e inclusión en parafina de las muestras. Se realizaron cortes longitudinales que fueron utilizados para los ensayos de inmunohistoquímica, usando para cada caso los anticuerpos primarios específicos, como previamente¹⁸. Una vez que los cortes estuvieron hidratados, se realizó la inhibición de la peroxidasa endógena y se procedió a la inmunomarcación con el anticuerpo específico y luego con el secundario. Para la detección se utilizó el complejo avidina-biotina-peroxidasa (ABC, Vector Laboratories). Para el revelado, los cortes se colocaron en 3,3'-diamino-

benzidina (DAB). La oxidación de DAB llevó a la formación de un producto de color marrón donde el anticuerpo primario reconoció la proteína. Se continuó entonces con la deshidratación y el montaje de los cortes. Los cortes resultantes se observaron en un microscopio óptico Nikon, se tomaron microfotografías (aumento 400x) y se analizaron con el programa Image Pro Plus. Para cada condición experimental se evaluaron la intensidad y el área de marcación en seis muestras provenientes de crías hembra y macho de diferentes camadas, analizándose tres cortes por cada muestra. Los resultados se muestran relativizados al valor 1, asignado al valor medio de la intensidad en el tejido de control.

Estadística: los resultados mostrados representan la media y el error estándar. Para las comparaciones entre los grupos se empleó la prueba de la *t* de Student o ANOVA de dos factores, utilizándose la prueba de Bonferroni como complementaria. Para el análisis estadístico se utilizó el *software* Graphpad Prism 4. Las diferencias entre los grupos se consideraron significativas cuando *p* fue menor de 0,05.

RESULTADOS

Estudios metabólicos

En este estudio se evaluó la programación de alteraciones metabólicas y cardíacas inducidas por la diabetes materna. En la Tabla 1 se muestran los parámetros metabólicos correspondientes al modelo experimental utilizado, donde se observa que las ratas diabéticas tienen, en el momento del destete, una glucemia en ayunas significativamente mayor que las ratas de control ($p < 0,001$). La trigliceridemia en las ratas diabéticas también se encuentra aumentada respecto de las de control ($p < 0,01$). Los valores de glucemia de la cría en el destete muestran un aumento de este parámetro solo en las crías macho de las ratas diabéticas respecto de las crías de las ratas de control ($p < 0,01$, véase Tabla 1). En forma diferente, la trigliceridemia está incrementada tanto en las crías hembra como en las crías macho de las ratas diabéticas respecto de las crías de las ratas de control ($p < 0,05$, véase Tabla 1).

Estudios en el corazón de las crías de ratas diabéticas

Focalizándonos en el corazón de la cría, analizamos los cambios en este órgano en la cría de animales sanos y de animales diabéticos y el efecto del tratamiento materno con un antioxidante mitocondrial, la idebenona, administrada durante toda la gestación de las ratas. Se analizaron parámetros

vinculados al entorno proinflamatorio y a la remodelación de la matriz extracelular en el corazón de las crías hembra y macho.

Parámetros Metabólicos	Grupo de Control	Grupo Diabético
Glucemia materna (mg/dl)	101 ± 5	245 ± 27***
Trigliceridemia materna (g/l)	2,1 ± 0,1	4,5 ± 0,2**
Glucemia de crías macho (mg/dl)	106 ± 7	141 ± 6**
Trigliceridemia de crías macho (g/l)	2,2 ± 0,1	3,8 ± 0,6*
Glucemia de crías hembra (mg/dl)	110 ± 6	116 ± 6
Trigliceridemia de crías hembra (g/l)	2,3 ± 0,1	3,8 ± 0,4**

Tabla 1: Parámetros metabólicos que caracterizan el modelo experimental de diabetes utilizado. Se muestran la media ± error estándar de los valores de glucemia y trigliceridemia de las ratas de control y de las diabéticas, así como de sus crías macho y hembra en el momento del destete. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; $n = 10$.

CTGF: niveles proteicos en el corazón de las crías de ratas sanas y de ratas diabéticas

El factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF) es un potente regulador de la deposición de la matriz extracelular (MEC), que marca el entorno proinflamatorio y profibrótico cuando se encuentra en exceso¹⁹. En este estudio evidenciamos, en machos y hembras, niveles de CTGF muy elevados en el corazón de las crías de ratas diabéticas respecto de las de control ($p < 0,001$; Figura 1). En forma interesante, demostramos que ante el tratamiento de las ratas diabéticas con idebenona durante la gestación, se reducen en forma significativa los niveles de CTGF en el corazón de las crías hembra y macho ($p < 0,001$; Figura 2).

MMP9: niveles proteicos en el corazón de las crías de ratas sanas y de ratas diabéticas

La MMP9 es una metaloproteasa que degrada el colágeno y diversos componentes de la matriz extracelular y su excesiva producción es un marcador de los procesos proinflamatorios⁸. Al comparar los niveles de MMP9 en el corazón de las crías hembra y macho de ratas sanas y de ratas diabéticas, se evidenció un incremento de sus niveles en el corazón de la cría macho de rata diabética en relación con la de control ($p < 0,001$; Figura 3), mientras que son semejantes los niveles de esta enzima en las hembras del grupo de madre diabética y en las hembras y machos del grupo sano (véase Figura 3). En forma interesante, el incremento evidente en la cría macho de madre diabética se previno al administrar idebenona a

las ratas diabéticas gestantes ($p < 0,001$; Figura 4). Incluso, se evidenció una reducción de los niveles de MMP9 en el corazón de las crías hembra de rata diabética cuyas madres fueron tratadas con este antioxidante mitocondrial (véase Figura 4).

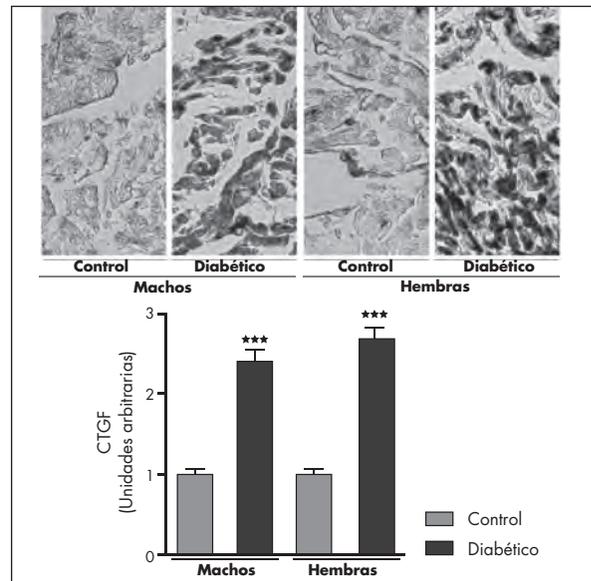


Figura 1: Inmunohistoquímica de CTGF en el corazón de las crías de ratas diabéticas y de control. Fotografías representativas de la inmunomarcación (aurícula) y cuantificación de la intensidad y el área de la inmunomarcación en el corazón de las crías de las ratas de control y de las diabéticas en el momento del destete. Se grafica la media ± error estándar. *** $p < 0,001$ vs. control; $n = 6$.

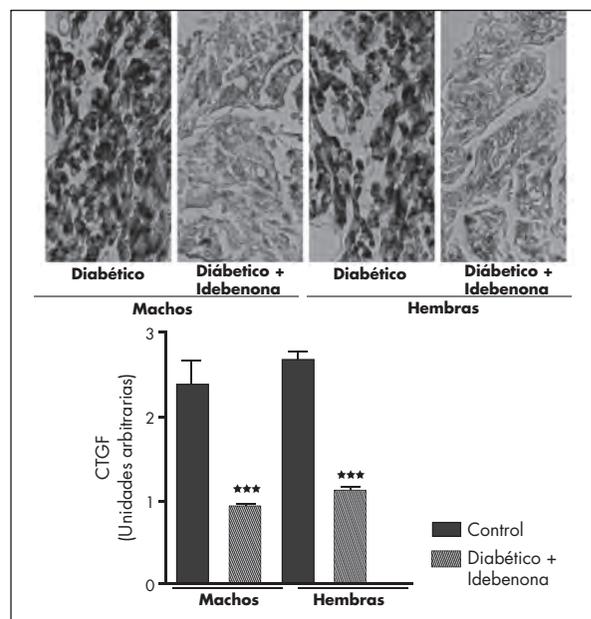


Figura 2: Efecto del tratamiento materno con idebenona sobre los niveles de CTGF en el corazón de las crías de ratas diabéticas. Fotografías representativas de la inmunomarcación (aurícula) y cuantificación de la intensidad y el área de la inmunomarcación en el corazón de las crías de las ratas diabéticas tratadas o no con idebenona. Se grafica la media ± error estándar. *** $p < 0,001$ vs. diabética sin idebenona; $n = 6$.

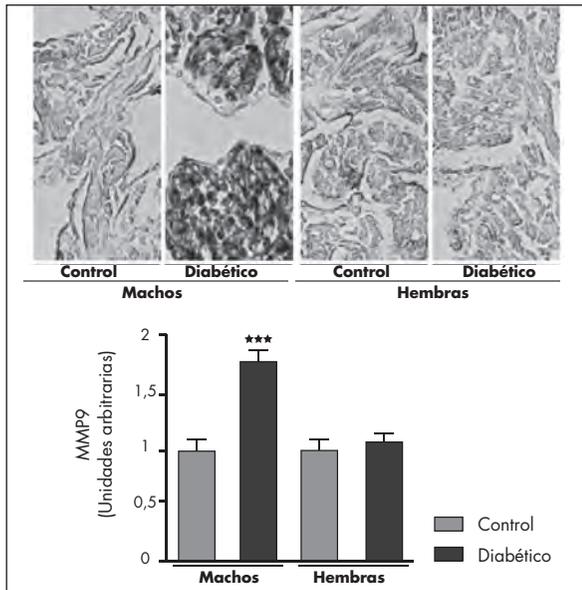


Figura 3: Inmunohistoquímica de MMP9 en el corazón de las crías de ratas diabéticas y de control. Fotografías representativas de la inmunomarcación (aurícula) y cuantificación de la intensidad y el área de la inmunomarcación en el corazón de las crías de las ratas de control y de las diabéticas en el momento del destete. Se grafica la media \pm error estándar. *** $p < 0,001$ vs. control; $n = 6$.

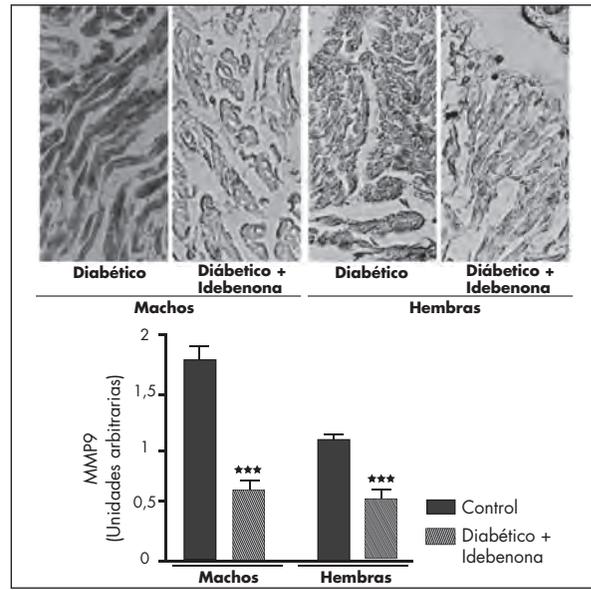


Figura 4: Efecto del tratamiento materno con idebenona sobre los niveles de MMP9 en el corazón de las crías de ratas diabéticas. Fotografías representativas de la inmunomarcación (aurícula) y cuantificación de la intensidad y el área de la inmunomarcación en el corazón de las crías de las ratas diabéticas tratadas o no con idebenona. Se grafica la media \pm error estándar. *** $p < 0,001$ vs. diabética sin idebenona; $n = 6$.

Daño inducido por los peroxinitritos en el corazón de las crías de ratas sanas y de ratas diabéticas

Como marcador del daño inducido por el estrés nitrativo¹¹, evaluamos por inmunohistoquímica los niveles de proteínas nitradas en el corazón de las crías de las ratas de control y de las diabéticas en el momento del destete, cuyas madres fueron tratadas con idebenona o con el vehículo durante la gestación. Se observó en el corazón de las crías macho de rata diabética, aunque no en la hembra, un incremento de los niveles de proteínas nitradas en relación con las de control ($p < 0,01$; Figura 5). Además, los mayores niveles de proteínas nitradas en el corazón de las crías macho de rata diabética pudieron prevenirse al administrar idebenona durante la gestación, observándose también una disminución de las proteínas nitradas en el corazón de las crías hembra de las ratas diabéticas tratadas en relación con las no tratadas ($p < 0,001$; Figura 6).

CONCLUSIONES

Diversos estudios epidemiológicos han evidenciado una programación intrauterina de las patologías metabólicas y cardiovasculares en la descendencia de las mujeres con diabetes^{1,20,21}. Si bien se conoce que la programación intrauterina adversa se vincula a anomalías metabólicas, a alteraciones en la transferencia de nutrientes y a un entorno proin-

flamatorio intrauterino^{2,22}, se sabe poco acerca de los mecanismos por los cuales ocurre este fenómeno. En este trabajo nos interesó estudiar la programación de las alteraciones cardíacas inducidas en un modelo experimental de diabetes que sabemos que afecta el desarrollo embrionario y fetoplacentario¹⁷. Además, conociendo que diversas patologías cardíacas se asocian a cambios en la remodelación de la matriz extracelular (MEC) y que los procesos de remodelación anómala de la MEC condicionan la inducción de un entorno proinflamatorio⁸, incluimos el estudio de proteínas vinculadas al proceso de remodelación de la MEC.

Sabemos que el CTGF desempeña un papel fundamental en múltiples enfermedades y que afecta la remodelación tisular debido a su potente efecto profibrótico²³. Su expresión puede ser inducida por las altas concentraciones de glucosa en las células del músculo liso vascular²⁴. El TGF- β y las especies reactivas del oxígeno, entre otras, son inductoras de la expresión de CTGF en diferentes tejidos y tipos celulares, incluidos miocitos y fibroblastos²⁵. En este trabajo, observamos un aumento en los niveles de CTGF en el corazón de las crías macho y hembra de rata diabética. Se conoce que la desregulación de este factor está involucrada en el desarrollo de las miocardiopatías en la diabetes²⁶.

Acompañando al incremento de CTGF, también observamos un aumento en los niveles de

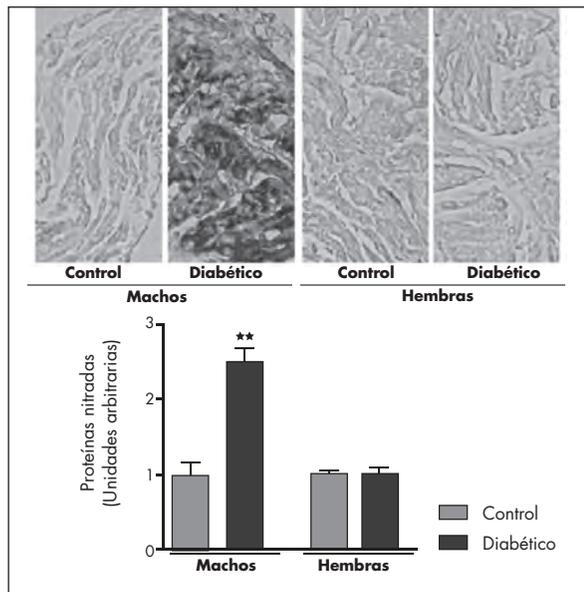


Figura 5: Inmunohistoquímica de las proteínas nitradas en el corazón de las crías de ratas diabéticas y de control. Fotografías representativas de la inmunomarcación (aurícula) y cuantificación de la intensidad y el área de la inmunomarcación en el corazón de las crías de las ratas de control y de las diabéticas en el momento del destete. Se grafica la media \pm error estándar. ** $p < 0,01$ vs. control; $n = 6$.

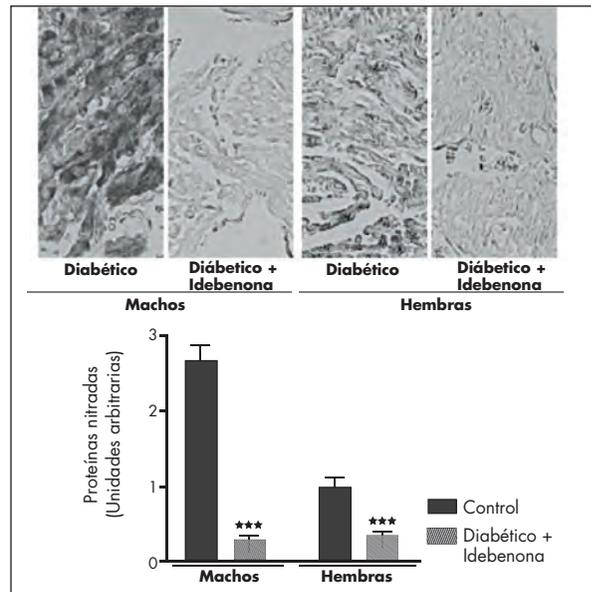


Figura 6: Efecto del tratamiento materno con idebenona sobre los niveles de proteínas nitradas en el corazón de las crías de ratas diabéticas. Fotografías representativas de la inmunomarcación (aurícula) y cuantificación de la intensidad y el área de la inmunomarcación en el corazón de las crías de las ratas diabéticas tratadas o no con idebenona. Se grafica la media \pm error estándar. *** $p < 0,001$ vs. diabética sin idebenona; $n = 6$.

MMP9 en el corazón de las crías de rata diabética que se evidencia en los machos y no en las hembras. Las MMP son enzimas proteolíticas involucradas en la remodelación de la matriz extracelular que ejercen su clásica función extracelular. Además, ejercen funciones reguladoras a través del procesamiento proteolítico controlado de una amplia variedad de moléculas de señalización y participan en múltiples procesos inflamatorios.⁸ Debido a su capacidad de escindir componentes de la MEC y diferentes factores de crecimiento y citoquinas, las MMP son fundamentales en los procesos reproductivos, en particular durante el desarrollo embrionario y placentario^{27,28}. La diabetes induce la sobreexpresión de MMP en diversos tejidos, y en la gestación, el incremento de estas enzimas proteolíticas se evidencia en el embrión, el feto, la placenta y las membranas fetales^{7,18}. La sobreexpresión de MMP se considera un marcador del entorno proinflamatorio. Un exceso de actividad de las MMP se observó en el corazón de embriones de rata diabética asociado a una elevada tasa de malformaciones embrionarias²⁹.

Es interesante que solo en los machos se evidenció un exceso simultáneo de MMP9 y CTGF, anomalías que potenciarían los procesos de degradación y simultánea deposición de la MEC, favoreciendo la inducción de un entorno proinflamatorio en el corazón de la descendencia. Tanto el entorno proinflamatorio mediado por quimiocinas

encriptadas en la matriz extracelular que se liberarían ante el exceso de MMP³⁰ como la capacidad profibrótica y proinflamatoria que tiene CTGF^{25,31} podrían mediar las anomalías evidenciadas en el proceso de remodelación tisular en el corazón de las crías de rata diabética y afectar de forma más marcada el corazón de la descendencia de sexo masculino. Un claro marcador del entorno proinflamatorio es la nitración proteica, que evidencia el daño inducido por los peroxinitritos y que se encontró incrementada en el corazón de la descendencia macho y no de la cría hembra de las ratas diabéticas. Estos cambios sugieren un efecto protector posiblemente mediado por estrógenos, que tienen potentes efectos reguladores del metabolismo y modifican la acción de diferentes receptores nucleares y factores de transcripción³². Asimismo, se describieron múltiples cambios epigenéticos vinculados a patologías cardiovasculares que presentan diferencias en ambos sexos^{33,34}, lo que indica el posible papel de los mecanismos epigenéticos en las diferencias dependientes del sexo evidenciadas en el corazón de las crías de rata diabética. Por otra parte, son de interés los estudios que muestran que la acción de los antioxidantes también depende del sexo³⁵.

La idebenona, un análogo de la coenzima Q, ejerce su acción antioxidante y en el flujo de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial y puede

atravesar diferentes barreras, incluso la barrera placentaria³⁶. En este estudio, se evidenció que el tratamiento materno con idebenona logró prevenir el incremento de los niveles de CTGF en el corazón de las crías de rata diabética, efecto observado tanto en la cría hembra como macho. Estos hallazgos, junto con la reducción de los niveles de MMP9 observado en el corazón de las crías, muestran la relevancia del entorno prooxidante en la regulación de enzimas claves que modulan la deposición de la matriz extracelular y que marcan el entorno proinflamatorio, y cuya acción conduce a la inducción de este. La clara capacidad que hay en la gestación de programar el estrés oxidativo y nitrativo en el corazón de la progenie y la potente acción antioxidante de la idebenona a nivel intrauterino se hacen evidentes al analizar los niveles de peroxinitritos, potentes agentes oxidantes y nitrantes, cuyos niveles se reducen drásticamente ante el tratamiento materno con idebenona. Estos hallazgos son de valor si se considera que el estrés oxidativo fue evidenciado en múltiples estudios a nivel intrauterino en el embarazo de mujeres con diabetes en la gestación a pesar del tratamiento dietario/farmacológico efectuado^{5,11}.

En cuanto a las alteraciones metabólicas, las crías de rata diabética presentaron una trigliceridemia elevada, lo que indica alteraciones en el metabolismo lipídico. Además, las crías macho presentaron una elevada glucemia, mientras que las hembras fueron normoglucémicas. Así, comienzan en esta etapa correspondiente al destete a evidenciarse, en forma clara, las diferencias dependientes del sexo, en las que el macho sería el más expuesto a la programación de anomalías metabólicas y cardíacas. Cada vez hay más evidencia de la existencia de diferencias dependientes del sexo en los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas y las complicaciones de la obesidad y la diabetes^{16,37}. En ellas participarían las hormonas sexuales, los estrógenos y andrógenos, los receptores de estas hormonas y sus coactivadores, así como otros mecanismos involucrados en las múltiples diferencias que se identifican en distintos tipos celulares en los hombres y las mujeres^{38,39}.

Nuestros hallazgos han permitido identificar alteraciones dependientes del sexo inducidas por programación intrauterina en la diabetes materna. Asimismo, identificaron la capacidad del tratamiento con idebenona, un antioxidante mitocondrial, administrado durante la gestación, de regular en el corazón de la descendencia el entorno prooxidante y proinflamatorio. Estos efectos se ejercen en la gestación y se evidencian en la progenie, lo que de-

muestra la importancia de cuidar la salud en la gestante con diabetes, señalando que el feto macho es el más susceptible y demostrando que la gestación es el período en el que los tratamientos apropiados pueden prevenir la programación intrauterina adversa en esta prevalente patología.

AGRADECIMIENTOS

A Marcela Márquez y Enzo Cuba su valiosa ayuda en el manejo de los animales de laboratorio. Este estudio fue en parte financiado por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica de Argentina (PICT 2015 -0666) y el CONICET (PIP 2015 -11220150100009).

REFERENCIAS

1. Thornburg KL. The programming of cardiovascular disease. *J Dev Orig Health Dis* 2015;6:366-76.
2. Higa R, Jawerbaum A. Intrauterine effects of impaired lipid homeostasis in pregnancy diseases. *Curr Med Chem* 2013;20:2338-50.
3. McCance DR. Diabetes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29:685-99.
4. Jawerbaum A, White V. Review on intrauterine programming: Consequences in rodent models of mild diabetes and mild fat overfeeding are not mild. *Placenta* 2017;52:21-32.
5. Pantham P, Aye IL, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta* 2015;36:709-15.
6. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. *Curr Pharm Biotechnol* 2014;15:24-31.
7. Jawerbaum A, González E. Diabetic pregnancies: the challenge of developing in a pro-inflammatory environment. *Curr Med Chem* 2006;13:2127-38.
8. Manicone AM, McGuire JK. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19:134-41.
9. Kurtz M, Capobianco E, Martínez N, Roberti S, Arany EJ, Jawerbaum A. PPAR ligands improve impaired metabolic pathways in fetal hearts of diabetic rats. *J Mol Endocrinol* 2014;53:237-46.
10. Kurtz M, Capobianco E, Careaga V, Martínez N, Mazzucco MB, Maier M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor ligands regulate lipid content, metabolism, and composition in fetal lungs of diabetic rats. *J Endocrinol* 2014;220:345-59.
11. Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Mouzon SH, Jawerbaum A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:3061-100.
12. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol Therap* 2014;142:375-415.
13. Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, et al. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens* 2007;21:297-306.
14. Carbone C, Pignatello R, Musumeci T, Puglisi G. Chemical and technological delivery systems for idebenone: a review of literature production. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9:1377-92.
15. Sugiyama Y, Fujita T, Matsumoto M, Okamoto K, Imada I. Effects of idebenone (CV-2619) and its metabolites on respiratory activity and lipid peroxidation in brain mitochondria from rats and dogs. *J Pharmacobiodyn* 1985;8:1006-17.

16. Kautzky-Willer A, Handisurya A. Metabolic diseases and associated complications: sex and gender matter. *Eur J Clin Invest* 2009;39:631-48.
17. Jawerbaum A, White V. Animal models in diabetes and pregnancy. *Endocr Rev* 2010;31:680-701.
18. Capobianco E, White V, Sosa M, Di Marco I, Basualdo MN, Faingold MC, et al. Regulation of matrix metalloproteinases 2 and 9 activities by peroxynitrites in term placentas from type 2 diabetic patients. *Reprod Sci* 2012;19:814-22.
19. Kubota S, Takigawa M. Cellular and molecular actions of CCN2/CTGF and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2015;128:181-96.
20. McCance DR. Diabetes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29:685-99.
21. Krishnaveni GV, Veena SR, Hill JC, Kehoe S, Karat SC, Fall CH. Intrauterine exposure to maternal diabetes is associated with higher adiposity and insulin resistance and clustering of cardiovascular risk markers in Indian children. *Diabetes Care* 2010;33:402-4.
22. Jansson T, Powell TL. Role of placental nutrient sensing in developmental programming. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:591-601.
23. Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. *Circ Res* 2015;(27)116:1269-76.
24. Liu X, Luo F, Pan K, Wu W, Chen H. High glucose upregulates connective tissue growth factor expression in human vascular smooth muscle cells. *BMC Cell Biol* 2007;8:1.
25. Daniels A, van Bilsen M, Goldschmeding R, van der Vusse GJ, van Nieuwenhoven FA. Connective tissue growth factor and cardiac fibrosis. *Acta Physiol* 2009;195:321-38.
26. Way KJ, Isshiki K, Suzuma K, Yokota T, Zvagelsky D, Schoen FJ, et al. Expression of connective tissue growth factor is increased in injured myocardium associated with protein kinase C beta2 activation and diabetes. *Diabetes* 2002;51:2709-18.
27. Cohen M, Bischof P. Factors regulating trophoblast invasion. *Gynecol Obstet Invest* 2007;64(3):126-30.
28. Weiss A, Goldman S, Shalev E. The matrix metalloproteinases (MMPs) in the decidua and fetal membranes. *Front Biosci* 2007;12:649-59.
29. Higa R, Kurtz M, Capobianco E, Martinez N, White V, Jawerbaum A. Altered matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in embryos from diabetic rats during early organogenesis. *Reproductive Toxicology* 2011;32:449-62.
30. Dean RA, Overall CM. Proteomics discovery of metalloproteinase substrates in the cellular context by iTRAQ labeling reveals a diverse MMP-2 substrate degradome. *Mol Cell Proteomics* 2007;6:611-23.
31. Hashimoto G, Inoki I, Fujii Y, Aoki T, Ikeda E, Okada Y. Matrix metalloproteinases cleave connective tissue growth factor and reactivate angiogenic activity of vascular endothelial growth factor 165. *J Biol Chem* 2002;277:36288-95.
32. Ventura-Clapier R, Dworatzek E, Seeland U, Kararigas G, Francois Arnal J, Brunelleschi S, et al. Sex in basic research - Concepts in the cardiovascular field. *Cardiovasc Res* 2017 May 04. PubMed PMID:28472454.
33. Muka T, Koromani F, Portilla E, O'Connor A, Bramer WM, Troup J, et al. The role of epigenetic modifications in cardiovascular disease: A systematic review. *Int J Cardiol* 2016;212:174-83.
34. Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2017;97:1-37.
35. Nie X, Lowe DW, Rollins LG, Bentzley J, Fraser JL, Martin R, et al. Sex-specific effects of N-Acetylcysteine in neonatal rats treated with hypothermia after severe hypoxia-ischemia. *Neurosci Res* 2016;108:24-33.
36. Torii H, Yoshida K, Kobayashi T, Tsukamoto T, Tanayama S. Disposition of idebenone (CV-2619), a new cerebral metabolism improving agent, in rats and dogs. *J Pharmacobiodyn* 1985;8:457-67.
37. Benz V, Kintscher U, Foryst-Ludwig A. Sex-specific differences in Type 2 Diabetes Mellitus and dyslipidemia therapy: PPAR agonists. *Handb Exp Pharmacol* 2012;(214):387-410.
38. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:1288-99.
39. Yoon M. PPAR alpha in obesity: sex difference and estrogen involvement. *PPAR Res* 2010; PubMed PMID:20871824.

ACTUALIZACIÓN

Obesidad materna y retardo del crecimiento intrauterino: factores asociados al origen prenatal de la obesidad

Maternal obesity and intrauterine growth restriction: factors associated with the prenatal origin of obesity

María Gabriela Rovira

Coordinadora del Comité de Diabetes y Embarazo, SAD, Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes, Hospital Británico, CABA, Argentina

Contacto de la autora: María Gabriela Rovira

E-mail: mgrovira1@gmail.com

Correspondencia: Libertador 4992, 1^{er} piso, (C1426BWX), CABA, Argentina

Recibido: 11/2/2017 Aceptado: 11/3/2017

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

Resumen

La prevalencia de la obesidad en las mujeres en edad reproductiva se ha incrementado drásticamente en los últimos años. Numerosos estudios han evidenciado el mayor riesgo que presenta la obesidad en el embarazo. La diabetes pregestacional y gestacional se han asociado a una variedad de efectos sobre el feto, incluidos abortos espontáneos, muerte fetal, anomalías congénitas y aumento del riesgo de complicaciones perinatales. Un problema adicional es la alteración en el crecimiento fetal: cuando es excesivo, deriva en macrosomía y, cuando es deficiente, en retardo del crecimiento intrauterino (RCIU). Similares consecuencias se observan en los hijos de madres con sobrepeso, con obesidad y con ganancia excesiva de peso durante el embarazo. Si bien hay diferentes causas para el retardo del crecimiento intrauterino y para la macrosomía fetal, paradójicamente, ambas se asocian con síndrome metabólico y sus consecuencias a largo plazo. Los mecanismos de base de estos efectos a largo plazo y en el crecimiento no están completamente dilucidados, pero se relacionan con insulinoresistencia, hiperleptinemia fetal, cambios hipotalámicos y cambios probablemente epigenéticos. Hay controversias acerca de cuál es el tratamiento óptimo de la mujer obesa pregrávida que se embaraza y de cuál es la recomendación de ganancia de peso ideal durante el embarazo; sin embargo, se deben tomar medidas preventivas en la madre y en el hijo.

Palabras clave: obesidad, ganancia de peso materno, retardo de crecimiento intrauterino, consecuencias adversas perinatales y a largo plazo.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 2 Junio de 2017: 48-55

Abstract

The prevalence of obesity among women of reproductive age has increased drastically in recent years. Several studies have shown the increased risk of obesity in pregnancy. Pregestational and Gestational Diabetes have been associated with a variety of fetal effects including miscarriages, fetal death, congenital anomalies, and increased risk of perinatal complications. Additional problems of concern are fetal growth disturbances: when it is excessive it results in macrosomia and when it is deficient in intrauterine growth retardation (IUGR), similar consequences can be observed in children of overweight, obese mothers or excessive weight gain during pregnancy. Although there are different causes for fetal growth restriction or fetal excessive growth (macrosomia), paradoxically both are associated with metabolic syndrome and its long-term consequences. The underlying mechanisms of these long-term and growth effects are not completely elucidated but are related to insulin resistance, fetal hyperleptinemia, hypothalamic changes, and probably epigenetic changes. There is controversy about what is the optimal management of obese women who become pregnant, including recommendation of ideal weight gain during pregnancy, however, preventive measures should be taken, both in the mother and the child.

Key words: obesity, maternal weight gain, intrauterine growth restriction, short and long term adverse outcomes.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 2 Junio de 2017: 48-55

INTRODUCCIÓN

La epidemia de obesidad continúa avanzando. En los Estados Unidos, 68% de los adultos y 59,5% de las mujeres en edad reproductiva cumplen con los criterios para ser categorizados con sobrepeso y obesidad¹.

La obesidad y el sobrepeso que se presentan antes y durante el embarazo constituyen factores de riesgo importantes para sufrir complicaciones maternas y fetales antes, durante y después del parto².

En la Argentina, según la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo realizada en 2013, 6 de cada 10 tienen sobrepeso u obesidad³.

La obesidad tiene una prevalencia del 20,8% en la población adulta. En las mujeres en edad fértil de 18 a 45 años, el sobrepeso, la obesidad y la obesidad mórbida alcanzan, en conjunto, un porcentaje de 42,2. Según la OMS, la prevalencia de obesidad en el embarazo varía entre 1,8 y 25%, según la población estudiada⁴. En la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud realizada en la Argentina, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en las embarazadas fue de 19,7 y 24,4% respectivamente⁵ (Tabla 1). Un 44,1% de la población estudiada presentó alteración del peso durante el embarazo.

	Bajo peso	Normal	Pre-obesidad	Obesidad
Prevalencia (%)	24,9	31,1	19,7	24,4
IC 95%	20 a 30,4	25,9 a 36,8	15 a 25,4	19,6 a 29,9

Tabla 1: Prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres embarazadas en la Argentina. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) 2005, Ministerio de Salud de la Nación (2007).

Obesidad materna

La obesidad materna es un factor de riesgo independiente para resultados adversos maternos y fetales. Está asociada a complicaciones que impactan en el embarazo en forma temprana: aborto espontáneo y aborto recurrente, y en forma tardía: diabetes gestacional, preeclampsia, dificultades diagnósticas, tromboembolia pulmonar, infecciones y parto por cesárea. La prevalencia de diabetes gestacional se incrementa en relación con el aumento del índice de masa corporal (IMC). El riesgo de desarrollar diabetes gestacional es mayor en las personas con sobrepeso, obesidad moderada u obesidad mórbida (RR: 1,97, 3,01 y 5,55, respectivamente). También hay mayor riesgo de macrosomía fetal (RR 1,7 a 1,9)⁶.

En el subanálisis del estudio de Prevalencia de Diabetes Gestacional realizado en la Argentina, la prevalencia de diabetes gestacional en los pacientes con normopeso fue de 8% respecto del 19,35% en

aquellos con sobrepeso y obesidad (RR 2,41; 1,57 a 3,67; $p=0,00001$)⁷.

La combinación de obesidad y diabetes gestacional presenta un mayor riesgo de resultados perinatales adversos; estos son más elevados respecto de cada trastorno por separado. Las mujeres obesas tuvieron mayor requerimiento de medicación para el control óptimo de la glucosa en comparación con las mujeres con un índice de masa corporal menor de 30^{8,9}.

El riesgo de otras complicaciones maternas y de morbilidad neonatal aumenta significativamente también con el incremento del índice de masa corporal del preembarazo, particularmente el de hipertensión asociada al embarazo (OR 2,5 a 3,2), preeclampsia (OR 1,6 a 3,3) y parto prematuro.

El mayor riesgo se observó en aquellas mujeres con obesidad mórbida y con un IMC mayor de 40, pero aún las mujeres con sobrepeso tuvieron mayores índices de hipertensión asociada al embarazo respecto de las mujeres con peso normal⁸⁻¹¹.

La frecuencia de preeclampsia en las pacientes diabéticas gestacionales con sobrepeso y obesidad fue significativamente mayor que en las diabéticas gestacionales con normopeso (5,2 contra 19,3%; RR 2,16: 1,74 a 2,68; $p=0,00001$ respectivamente)⁷.

Durante el parto, existe dificultad para realizar el monitoreo fetal y el de la dinámica uterina, mayor índice de fracaso en la inducción del parto e incremento del parto por cesárea según el IMC; la tasa de cesáreas llega a cifras como de 47,4% en las mujeres con un IMC entre 35 y 39. También es dificultosa la anestesia obstétrica y hay mayor riesgo de apnea obstructiva del sueño y de tromboembolia pulmonar.

El riesgo de trombosis venosa profunda y de tromboembolia pulmonar es mayor en el posparto y en el puerperio, la estadía hospitalaria es más prolongada, y aumenta el riesgo de infección puerperal y de hemorragia posparto¹²⁻¹⁴.

En el feto y el neonato nacido de madre obesa la morbimortalidad es mayor, presentan anomalías congénitas, como defecto en el cierre del tubo neural; y defectos cardíacos y de la pared abdominal. También presentan alteraciones en el crecimiento fetal, recién nacidos grandes para la edad gestacional, macrosomía y RCIU. El índice de muerte intrauterina y neonatal es mayor^{10,15,16}.

Las madres con obesidad y diabetes gestacional tienen niveles circulantes de adiponectina más bajos. Irving et al. demostraron que la adiponectina actúa como un regulador entre el tejido adiposo

materno y el crecimiento fetal. También funcionaría como un regulador endocrino regulando la función placentaria. Mejorar los niveles de adiponectina en las mujeres con obesidad o diabetes gestacional podría ser útil como estrategia de intervención para prevenir la transmisión intrauterina de la obesidad y de la enfermedad metabólica¹⁷.

Retardo del crecimiento intrauterino

La supresión del potencial genético del crecimiento fetal en respuesta a la disminución del aporte de sustratos o como consecuencia de noxas genéticas, tóxicas o infecciosas, determina la RCIU.

Las causas de bajo peso incluyen factores fetales, placentarios y maternos; como ejemplo se incluyen alteraciones cromosómicas o infecciones en el feto, desarrollo anormal de la placenta, hipertensión, preeclampsia, diabetes con lesión vascular, nefropatía, tabaquismo, edades extremas y nutrición inapropiada de la madre¹⁸⁻²⁰.

Según el momento en que afecte la noxa, la restricción del crecimiento puede ser simétrica (tipo I), si ocurre en el primer trimestre, o asimétrica (tipo II), si ocurre en el tercer trimestre y no afecta la circunferencia cefálica ni la longitud corporal.

Se estima que del 3 al 10% de los recién nacidos nacen con RCIU y, en los países subdesarrollados, esta cifra llega al 30%, si bien en muchos países no hay datos por la falta de registro de la talla y de la edad gestacional²¹.

En el estudio multicéntrico de prevalencia de diabetes gestacional realizado por el Comité de Diabetes y Embarazo de la Sociedad Argentina de Diabetes y presentado en Buenos Aires en el *IADPSG Meeting*, participaron 14 centros de la Argentina y en 1.037 pacientes evaluadas la prevalencia de bajo peso al nacer fue de 5,2%²².

En los estudios epidemiológicos, el RCIU se describió de distintas formas. La definición más común fue la de pequeño para la edad gestacional utilizando el peso al nacer menor del percentil 10²³.

En un estudio de revisión francés se encontró que la prevalencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional fue de 8,9%. Los factores de riesgo en la madre fueron: antecedente de hijo pequeño para la edad gestacional (RR 4), enfermedad vascular (RR 5), hipertensión crónica (RR 2), preeclampsia (RR 5 a 12) según la severidad, hipertensión inducida por el embarazo (RR 2), tabaquismo (RR 2 a 3), drogas y alcohol (RR 2 a 4), edad mayor de 35 años (RR 3), etnia (RR 2 a 3), y otras como primiparidad, multiparidad, bajo nivel

socioeconómico e IMC menor de 18,5 (RR 1,5). Se menciona la importancia de conocer los factores de riesgo para poder identificar a las mujeres que están en riesgo de desarrollar esta complicación²⁴.

En los recién nacidos con RCIU es cuatro a ocho veces mayor y se observa una morbilidad grave a corto plazo que alcanza hasta un 50%²⁵.

Manning demostró que la morbimortalidad de los recién nacidos con bajo peso aumenta en forma exponencial en la medida en que el percentil de peso al nacer baja, y se asocia a mayor tasa de cesárea y partos antes de la semana 37.

Los recién nacidos con RCIU pueden tener consecuencias inmediatas, como hipoxia, hipoglucemia, policitemia, hiperbilirrubinemia, y asociarse malformaciones congénitas y consecuencias tardías. Lau et al. encontraron que el 50% de los recién nacidos con RCIU puede tener alteración de la función cognitiva, problemas de aprendizaje entre los 9 y los 11 años y, también, espasticidad cerebral²⁶. Sin embargo, según la hipótesis de Barker que destaca los efectos que las noxas intrauterinas, los factores de crecimiento, las hormonas y los nutrientes tienen en la vida adulta, tanto por exceso como por defecto, existe una asociación entre el bajo peso y el mayor riesgo de sufrir enfermedades crónicas a largo plazo, como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2^{26,27}.

Se estima que el 40% del peso al nacer se debe a la herencia y 60% a factores ambientales.

Los factores que influyen en el crecimiento fetal pueden ser genéticos, metabólicos, endocrinos y nutricionales (Figura 1).

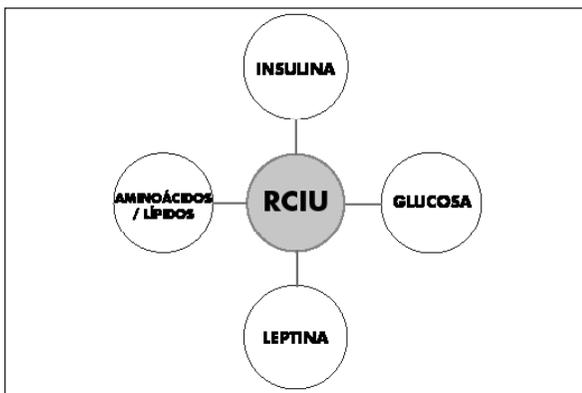


Figura 1: Factores metabólicos que influyen en el crecimiento fetal.

Insulina: la insulina es el principal regulador endocrino del crecimiento fetal. Está presente en el tejido pancreático fetal a las 8 semanas de la gestación. El número de receptores placentarios de insulina puede estar disminuido en los embarazos asociados a RCIU.

Leptina: los niveles de leptina están relacionados con la cantidad de grasa corporal y el índice de masa corporal, y desempeñan un papel importante en el desarrollo fetal. Los niños con RCIU tienen menor cantidad de tejido adiposo, sitio de síntesis de la leptina. Al final del primer año de vida, estos recién nacidos tienen mayor nivel de leptina, lo que sugiere que pueden desarrollar resistencia a la leptina, esencial para recuperar el crecimiento.

Glucosa: la glucosa es el principal sustrato para el metabolismo energético fetal y su demanda aumenta con el crecimiento del feto. En los recién nacidos con RCIU, hay una disminución de la concentración de glucosa, lo que indica la hipoglucemia como resultado de una alteración de la placenta o del metabolismo fetal.

Aminoácidos: el bajo consumo proteico puede causar RCIU. Se observó que la concentración de los aminoácidos leucina y lisina en los recién nacidos con RCIU está disminuida.

Lípidos: los ácidos grasos son importantes para el crecimiento y desarrollo fetal; existe una alteración en el metabolismo de lípidos y una disminución de los depósitos de grasa. Se encontró una elevada concentración de triglicéridos y una disminución en la concentración de ácidos grasos libres en fetos con RCIU asociadas al estado de hipoglucemia crónica y a la consecuente lipólisis compensatoria e incapacidad para hidrolizar los triglicéridos circulantes, por lo cual no pueden usarse para el depósito de grasa²⁸⁻³².

Los estudios recientes sugieren que tanto el bajo peso del recién nacido como el alto peso estarían asociados con la obesidad en los niños. La asociación entre el bajo peso y la obesidad podría estar relacionada con un aceleramiento del crecimiento inmediatamente posterior al nacimiento. Los recién nacidos que tuvieron una insuficiente nutrición intrauterina podrían tener un crecimiento acelerado luego del nacimiento, cuando están expuestos a un ambiente rico en nutrientes, muchas veces consistente en leche de fórmula. Este rápido crecimiento en los primeros días y meses de la vida posnatal estaría asociado con la obesidad en los niños³³.

Factores que predisponen en la obesidad materna al retardo del crecimiento intrauterino

Los estudios observacionales demostraron que la obesidad materna se asocia a mayor peso al nacer y presenta menor riesgo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional. Sin embargo,

los recién nacidos con RCIU de embarazos complicados con obesidad materna probablemente presenten un patrón de crecimiento patológico, en comparación con los neonatos con RCIU nacidos de madre con peso normal^{34,35}.

En consecuencia, los recién nacidos de madres obesas con restricción del crecimiento o pequeños para la edad gestacional tienen mayor riesgo de resultados adversos fetales y neonatales, como recién nacido muerto (RR 1,8), internación en la unidad de cuidados intensivos y menor puntaje de Apgar, no así de muerte neonatal.

La obesidad materna podría contribuir a múltiples causas de disfunción placentaria que determinan la restricción del crecimiento fetal y la muerte intrauterina. Ha sido asociada a un estado inflamatorio elevado de base, que actuaría también como riesgo para parto prematuro y cambios epigenéticos^{36,37}.

La apnea del sueño y la hipoxemia también han sido componentes sugeridos como posibles causas de tener un recién nacido muerto en las mujeres obesas. Algunos estudios indican que la hipoxia podría llevar a una vasoconstricción placentaria y a patrones de restricción del crecimiento fetal con velocímetro Doppler anormal, si bien son necesarios más estudios para validar esta hipótesis^{38,39}.

Madan et al. realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la obesidad como factor de riesgo para parto prematuro. Se compararon mujeres obesas con mujeres de peso normal y se realizó un análisis de factores de riesgo. En un modelo univariado y multivariado, se evaluaron 58.112 mujeres y se encontró un 8% de parto prematuro. El análisis univariado reveló una relación entre la obesidad y el aumento del riesgo de prematuridad, y en el multivariado, la variable intermedia pareciera ser la hipertensión gestacional y la preeclampsia. La conclusión es que a medida que aumenta el índice de masa corporal materno, el riesgo de parto prematuro y de otras complicaciones también aumenta. Asimismo, la relación entre la obesidad y la prematuridad es compleja⁴⁰.

Entonces, la RCIU en el hijo de madre obesa estaría asociada a las complicaciones concomitantes de la obesidad, como la hipertensión gestacional, la preeclampsia, el parto de pretérmino y la prematuridad.

Otro factor relacionado con la obesidad materna y la RCIU sería el déficit de la nutrición durante el embarazo: la ganancia de peso inadecuada y el embarazo luego de una cirugía bariátrica.

Según una revisión sistemática, hay evidencia fuerte que apoya la relación entre la ganancia de peso inadecuada y el bajo peso al nacer, y también el pobre crecimiento fetal. Scotland et al., en su estudio, también señalaron que la ganancia de peso inadecuada se asocia a neonatos pequeños para la edad gestacional. La óptima ganancia de peso parecería ser crítica para tener un peso al nacer favorable y una buena salud materna^{41,42}. La nutrición materna puede programar la expresión de patrones genéticos en el embrión. Los cambios epigenéticos intraútero relacionados con la metilación del ADN o las modificaciones en el ADN de las histonas en regiones regulatorias de los genes podrían persistir en la vida adulta y contribuir a la aparición de hipertensión, insulinoresistencia, hiperlipidemia y obesidad abdominal^{43,44}. Hay controversia acerca de cuál es el tratamiento óptimo de la mujer obesa pregrávida que se embaraza y cuál es la recomendación de ganancia de peso ideal durante la gestación⁴⁵. Sin embargo, considerando la importancia que el IMC previo al embarazo y el aumento de peso adecuado representan para la evolución favorable del embarazo y su descendencia, en 1990 y en 2009, el Instituto de Medicina (IOM, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos publicó sus recomendaciones que fueron aceptadas por la OMS para la ganancia de peso durante el embarazo según el IMC prenatal⁴⁶ (Tabla 2).

Estado nutricional pre embarazo	Ganancia de peso recomendada (kg)
Peso normal (IMC 18,5 a 24,9)	11,5 a 16
Sobrepeso (IMC 25 a 29,9)	7 a 11,5
Obesidad (IMC ≥ 30)	5 a 9

Tabla 2: Recomendaciones para la ganancia de peso durante el embarazo. Instituto de Medicina de los Estados Unidos (OMS).

En comparación con las mujeres que tienen una ganancia de peso dentro de las recomendaciones, las mujeres con pérdida de peso tienen mayor riesgo de recién nacido pequeño para la edad gestacional (RR 1,76), como puede observarse en la Tabla 3. El Instituto de Medicina, en 2009, recomendó la ganancia de peso específica, pero no la pérdida de peso, con el intento de balancear el riesgo de parto prematuro, recién nacido pequeño para la edad gestacional, macrosomía, obesidad infantil, parto por cesárea y sobrepeso posparto⁴⁷.

Si bien no hay estudios aleatorizados que evalúen el impacto de la pérdida de peso en el embarazo en los resultados perinatales, una si-

tuación durante el embarazo en la que se produce una pérdida de peso en forma frecuente es luego de la cirugía bariátrica. Un importante estudio de cohorte sueco encontró que las mujeres con antecedente de cirugía bariátrica tuvieron un aumento de parto prematuro y de recién nacido de bajo peso, pero disminución del riesgo de recién nacido de alto peso para la edad gestacional, al comparar con los controles por edad, paridad, IMC al inicio del embarazo, grado de tabaquismo previo al embarazo y nivel educacional⁴⁸.

Resultados	N° de estudios	RR 95% CI	RR 95% CI	P %
Resultados primarios				
Pérdida peso edad gestacional (< Parámetro KI)	5	1,76 (1,45; 2,14)		54
Ganancia peso edad gestacional (> Parámetro KI)	5	0,57 (0,52; 0,62)		D
Resultados secundarios				
Macrosomía (>4000g y >4500g)	2	0,58 (0,38; 0,89)		D
Ganancia peso edad gestacional (> Parámetro KI)	1	0,44 (0,54; 0,74)		NA
Macrosomía por Control	3	0,73 (0,47; 0,98)		D
Diabetes del embarazo	1	0,82 (0,49; 1,37)		NA
Preeclampsia	1	0,82 (0,44; 1,02)		NA
Diabetes Gestacional	1	0,88 (0,42; 1,25)		NA
Indicación del parto	1	0,92 (0,73; 1,15)		NA
Hemorragia postparto	2	0,93 (0,78; 1,12)		D
Admisión a NI	2	0,98 (0,81; 1,19)		D
Peso original operado	2	1,06 (0,83; 1,37)		43
Apogeo (<7 a 5 años)	2	1,08 (0,81; 1,44)		D
Diabetes Respiratoria	1	1,12 (0,43; 1,98)		NA
Pérdida peso edad gestacional (< Parámetro KI)	2	1,42 (1,19; 2,20)		D
Bajo peso al nacer (<2500g)	1	1,48 (1,18; 2,57)		NA

Tabla 3: Asociación entre la pérdida de peso gestacional y los resultados adversos del embarazo en mujeres obesas en comparación con la ganancia de peso recomendada por el Instituto de Medicina 2009*⁽⁴⁷⁾ *Modificado de Kapadia Mufiza Zia.

Johansson et al. realizaron un estudio epidemiológico en el que analizaron los resultados perinatales luego de una cirugía bariátrica. Se compararon mujeres obesas con mujeres obesas operadas y se encontró que después de la cirugía bariátrica, las mujeres presentaron menor riesgo de diabetes gestacional (1,9 contra 6,8%; $p < 0,001$) y recién nacidos grandes para la edad gestacional (8,6 contra 22,4%; $p < 0,001$); sin embargo, presentaron mayor riesgo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (15,6 contra 7,6%; $p < 0,001$), gestaciones más cortas y riesgo de muerte fetal y neonatal⁴⁹.

Durante el primer año después de la cirugía, la mujer se encuentra en una fase catabólica; es el período en el que se produce la mayor pérdida de peso, alrededor del 30% del peso inicial luego del

bypass gástrico en Y de Roux, hay alteraciones en la nutrición materna, y esto podría acarrear riesgos en la salud fetal y neonatal⁵⁰⁻⁵².

Aunque no se cuenta con una evidencia clara que muestre mayor morbilidad fetal, algunos autores hallaron mayor riesgo de parto prematuro y de aborto espontáneo cuando los embarazos se producen dentro de los primeros 12 meses posteriores a la cirugía bariátrica⁵³⁻⁵⁵.

La Sociedad Argentina de Diabetes elaboró recomendaciones para el embarazo después de una cirugía bariátrica⁶ (Figura 2).

La obesidad materna es un factor de riesgo independiente para complicaciones maternas y fetoneonatales.

Paradójicamente, el recién nacido de madre obesa puede presentar tanto macrosomía como RCIU. Ambas comparten complicaciones a corto y largo plazo. Los cambios epigenéticos que ocurren en la vida intrauterina por una nutrición inadecuada, excesiva o insuficiente podrían explicar el mayor riesgo en el recién nacido de madre obesa de sufrir enfermedades metabólicas, cardiovasculares y obesidad en el futuro.

El origen fetal de las enfermedades de la vida adulta tiene importantes implicaciones en la salud pública y debe ser un llamado de atención para reforzar, en la vida prenatal y posnatal, las estrategias de prevención.

Algunas medidas preventivas serían, en la madre, realizar un embarazo programado y mejorar el estado nutricional antes de la gestación, identificar a las mujeres con mayor riesgo y controlar la ganancia de peso durante el embarazo. En el recién nacido, promover la lactancia materna por tiempo prolongado, controlar la dieta y alentar la actividad física en los niños nacidos de madres obesas y diabéticas para evitar enfermedades metabólicas y sus complicaciones a largo plazo.

Se aconseja evitar el embarazo en los primeros 12 a 18 meses posteriores a la cirugía bariátrica (C-IV) (opinión de expertos)

Proporcionar asesoramiento adecuado y anticoncepción antes de la cirugía o en el posquirúrgico inmediato (C)

Para disminuir el riesgo de complicaciones materno-fetales, se recomienda controlar, antes y durante la gestación, albúmina, vitaminas y minerales para poder realizar una adecuada suplementación (ACOG) (C-IV)

Figura 2: Recomendaciones para el embarazo posterior a una cirugía bariátrica de la Sociedad Argentina de Diabetes.

REFERENCIAS

- Flegal KM, et al. Prevalence and trend in obesity among US adults. *JAMA* 2010;303:235-41.
- Mitchell S, Shaw D. The worldwide epidemic of female obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(3):289-99.
- Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, ENFR 2013. Ministerio de Salud de la Nación.
- Sirimi N, Goulis DG. Obesity in pregnancy. *Hormones* 2010;9:299-306.
- Encuesta Nacional de Nutrición y Salud –ENNyS– 2005. Ministerio de Salud de la Nación; 2007.
- Cirugía bariátrica en mujeres en edad fértil: Recomendaciones de los comités de trabajo de Diabetes y Embarazo y Diabetes y Obesidad de la Sociedad Argentina de Diabetes. *Rev Soc Argent Diabetes* 2015;49:85-94.
- Rovira MG, et al. Peso materno y su relación con el diagnóstico de diabetes gestacional según distintos métodos. *Rev Soc Argent Diabetes* 2016;50(50):48-9. Número especial XX Congreso Argentino de Diabetes.
- Langer O, et al. Overweight and obese in gestational diabetes: The impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1768-76.
- Yogev Y, Langer O. Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:21-6.
- Catalano PM. Management of obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:419-33.
- Roman AS, et al. The effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. *J Mat Fet Neon Med* 2011;24(5):723-7.
- Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1091-7.
- Morgan ES, Wilson E, Watkins T, Gao F, Hunt BJ. Maternal obesity and venous thromboembolism. *Inter J Obstet Anesth* 2012;21:253-63.
- Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025-33.
- Racusin D, Stevens B, Campbell G, Aagaard KM. Obesity and the risk and detection of fetal malformations. *Sem Perinatol* 2012;36:213-21.
- Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004;103:219-24.
- Irving LM, et al. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevent adverse effects of maternal Obesity on placental function and fetal growth. *Proc Nat Acad Sci USA* 2015;112(41):12858-63.
- Berstein PS. Etiologies of fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:723-9.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologist. The Investigation and Management of the Small for Gestational Age Fetus. Guideline N 31. London: RCOG; 2002.
- Mongelli M, Gardosi J. Fetal growth. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12(2):111-5.
- Haram K, Softeland E, Bukowski R. Intrauterine growth restriction. Review Article. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;93(1):5-12.
- Succani S, et al. Prevalence of GDM and macrosomia an Argentinian cohort according to ALAD and IADPSG diagnosis criteria. *Revista Año 50. vol 50, número especial. Scientific IADPSG Meeting Marzo 2016.*
- Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. Stillbirth and the small fetus: use of a sex-specific versus a non-sex-specific growth standard. *J Perinatol* 2015;35(8):566-9.
- Gaudineau A. Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small for gestational age. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42(8):895-910.
- Palotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(2):257-69.
- Rosenn B, Miodovnik B. Glycemic control in the diabetic pregnancy: is tighter always better? *J Matern Fetal Med* 2000;9:29-34.
- Omoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol* 2011;32(2):205-12.
- Karsdorp V, Van J. Amino acids, glucose and lactate concentration in umbilical cord blood in relation to umbilical artery flow patterns. *Eur J Obstet Gynecol* 1994;57:117-22.
- Thamotharan M, Shin B, Suddirikkut T, Thamotharan SH, Garg M, Devaskar S. GLUT4 expression and subcellular localization in the intrauterine growth-restricted adult rat female offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288.
- Cetin I, Marconi A, Baggiani A, Buscaglia M, Pardi G, Fennessey P, Battaglia F. In vivo placental transport of glycine and leucine in human pregnancies. *Pediatr Res* 1995;37:571-5.
- Oey N, Den M, Vekemans M, Auge J, Wijburg F, Steiner C, et al. Long-chain fatty acid oxidation during early human development. *Pediatr Res* 2005;57:755-9.
- Oey N, den Boer M, Ruiters J, Wanders R, Duran M, Waterhan H, Boer K, Vander J, Wijburg F. High activity of fatty acid oxidation enzymes in human placenta: implications for fetal-maternal disease. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:385-92.
- Wells J, Chomtho S, Fewtrell M. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutr Soc* 2007;66(3):423-34.
- Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):964-8.
- Hinkle SN, Sharma AJ, Dietz PM. Gestational weight gain in obese mothers and associations with fetal growth. *Am J Clin Nutr* 2010;92(3):644-51.
- Thompson J, Hardigan T, Carrillo-Sepulveda MA, et al. The contribution of Toll-like receptors to placental inflammation in diet-induced maternal obesity. *Placenta* 2015;7-9.
- Cotechini T, Graham CH. Aberrant maternal inflammation as a cause of pregnancy complications: A potential therapeutic target? *Placenta* 2015;36(8):960-6.
- Su EJ. Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4):S123-S130.
- Bednov A, Espinoza J, Betancourt A, Vedernikov Y, Belfort M, Yallampalli C. Arginine prevents hypoxia-induced vasoconstriction in dual-perfused human placental cotyledons. *Placenta* 2015;8-13.
- Madan J. Maternal obesity, gestational hypertension, and preterm delivery. *J Mat Fet Neon Med* 2010;23(1):82-8.
- Scotland NE, Cheng YW, Hopkins LM, Caughey AB. Gestational weight gain and adverse neonatal outcome among term infants. *Obstet Gynecol* 2006;108:635-43.
- Ziega Riz AM. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to Institute of Medicine recommendation birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(339):1-14.
- Freeman DJ. Effects of maternal obesity on fetal growth and body composition: implications for programming and future health. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:113-8.

44. Higa R, Jawerbaum A. Intrauterine effects of impaired lipid homeostasis in pregnancy diseases. *Curr Med Chem* 2013;20:2338-50.
45. Artal R, et al. Weight gain recommendations in pregnancy and the obesity epidemic. *Obstet Gynecol* 2010;115:152-5.
46. Rasmussen KM, Yaktine A. Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Food and Nutrition Board, Board on Children, Youth and Families, Institute of Medicine, National Research Council. *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*. Washington, DC: National Academies Press 2009.
47. Kapadia Mufiza Zia. Weight Loss Instead of Weight Gain within the Guidelines in Obese Women during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analyses of Maternal and Infant Outcomes. Published online 2015 Jul 21. *PLoS One*. 2015;10(7).
48. Roos N, Neovius M, Cnattingius S, Trolle LY, Saaf M, Granath F, et al. Perinatal outcomes after bariatric surgery: nationwide population based matched cohort study. *BMJ* 2013;347:f6460.
49. Johansson K, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2015;372:814-24.
50. Magdaleno R Jr, Pereira BG, Chaim EA, Turato ER. Pregnancy after bariatric surgery: a current view of maternal, obstetrical and perinatal challenges. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(3):559-66.
51. Beard J, et al. reproductive considerations and pregnancy after bariatric surgery: current evidence and recommendations. *Obes Surg* 2008;18:1023-27.
52. Consenso Argentino de Nutrición en Cirugía Bariátrica. *Actualización en Nutrición* 2011;12(2).
53. Patel JA, Patel NA, Thomas RL, Nelms JK, Colella JJ. Pregnancy outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4(1):39-45.
54. Printin K J, Scott D. Pregnancy following gastric bypass for the treatment of morbid obesity. *Am J Surg* 1982;4(8):363-5.
55. Weiss HG, Nehoda H, Labeck B, Hourmont K, Marth C, Aigner F. Pregnancies after adjustable gastric banding. *Obes Surg* 2001;1:303-6

ACTUALIZACIÓN

Nutrigenómica, hacia una nutrición personalizada

Nutrigenomics, towards a personal nutrition

María Cecilia Ponce¹, Damián Ignacio Rozenberg²

¹ Licenciada en Nutrición. Especialista en Nutrigenómica

² Instituto Dr. Damián Rozenberg Medicina de Calidad de Vida. Director de los Cursos de Capacitación en Nutrigenómica y Nutrigenética en Latinoamérica avalados por Vitagenes, Universidad de Granada y Cambridge Medical Genomics

Contacto de la autora: María Cecilia Ponce

E-mail: mcponce99@yahoo.com

Correspondencia: Arenales 3775, piso 3, (C1425BEY), CABA, Argentina

Recibido: 15/3/2017 Aceptado: 5/4/2017

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

Resumen

Los continuos avances en el campo de la nutrición molecular subrayan la importancia de reconocer las interacciones entre el genotipo y el estilo de vida.

El desarrollo de la genética nutricional y de nuevas metodologías (microchips y tecnologías ómicas) está permitiendo caracterizar las relaciones de la dieta con la base genética para su aplicación en el diagnóstico, tratamiento y prevención de diversas enfermedades.

Esta nueva era de la nutrición molecular (interacciones genes-nutrientes) puede desarrollarse en diversas direcciones. Por un lado, el estudio de la influencia de los nutrientes en la expresión de genes (nutrigenómica) y, por otro, caracterizar la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes (nutrigenética).

Estos progresos nos permiten la implementación de planes nutricionales personalizados en función del genotipo para tratar o prevenir el desarrollo de patologías crónico-degenerativas, como el sobrepeso, el cáncer, la enfermedad cardiovascular o el envejecimiento celular.

Palabras clave: nutrición, ADN, nutrigenómica, calidad de vida.

Abstract

The continuous advances in the field of molecular nutrition emphasize the importance of recognizing the interaction between genotype and lifestyle.

The development of nutritional genetics and new methodologies (microchips and omic technologies) allows the characterization between diet relationships and the genetic base for its application in the diagnosis, treatment and prevention of various diseases.

This new era of molecular nutrition (gene-nutrient interactions) can develop in different directions. On the one hand, the study of the influence of nutrients on gene expression (nutrigenomics) and on the other hand, characterize the influence of genetic variations on the organism's response to nutrients (nutrigenetics).

These developments allow us today to implement personalized nutritional plans depending on the genotype to treat or prevent the development of chronic degenerative diseases such as overweight, cancer, cardiovascular, etc.

Key words: nutrition, ADN, nutrigenomics, quality of life.

Genética nutricional: interacciones entre la nutrición y la genética

El genoma humano es sensible al entorno nutricional de forma que los distintos componentes bioactivos de los alimentos influyen sobre los procesos implicados en la regulación del peso corporal y en diversos procesos metabólicos en función de la base genética individual.

Los campos de la nutrigenética y la nutrigenómica surgieron con distintas orientaciones para investigar la interacción de la dieta con los genes. La nutrigenética abarca el impacto o la influencia de las variantes genéticas o polimorfismos de los individuos en la respuesta metabólica a los nutrientes o a la dieta.

A su vez, la nutrigenómica pretende proporcionar un conocimiento molecular (genético) sobre los componentes de la dieta que contribuyen a la salud mediante la alteración de la expresión o las estructuras según la constitución genética individual. Ambas disciplinas convergen en el objetivo común de lograr una nutrición personalizada a fin de fomentar la salud y mejorar la calidad de vida.

La predisposición genética interviene en diversos procesos, como la regulación del apetito, la adipogénesis, el metabolismo lipídico, la termogénesis y la diferenciación celular; de ahí su impacto sobre la homeostasis energética, la composición corporal y los procesos metabólicos.

Diversos factores genéticos podrían estar involucrados en la respuesta diferencial a distintos tipos de intervención nutricional. Los estudios de asociación que vinculan el seguimiento de intervenciones dietéticas a los genes candidatos de enfermedad parecen mostrar la idoneidad de este planteamiento con respecto al tratamiento de enfermedades, como es el caso de la obesidad.

El concepto de “ambiente” es extremadamente complejo y amplio, y son muchos los factores que influyen en el daño celular: el hábito de fumar, el ejercicio extenuante, la exposición a toxinas o radiaciones, etc. Sin embargo, la ingesta de alimentos es el factor ambiental al cual todos estamos permanentemente expuestos desde la infancia. Por ello, los hábitos nutricionales son un factor ambiental clave para la modulación de la expresión génica. La dieta y el estilo de vida son los principales factores mediadores en esta ecuación.

Por ejemplo, los daños al ADN se aceleran por estresores oxidativos, como un alto contenido de grasa en la dieta, aditivos artificiales, metales

pesados o azúcares. Los nutrientes antioxidantes y fitoquímicos mejoran la reparación del ADN y reducen los daños oxidativos. De ahí la importancia de combinar la nutrición con la genética y de conocer la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del cuerpo a los nutrientes.

¿Qué es la nutrigenética?

Pequeñas variaciones en ciertos genes, conocidas como polimorfismos, pueden influir en la capacidad de metabolización de los alimentos y de los nutrientes, y también en la capacidad de inactivación y de eliminación de las sustancias dañinas (toxinas). Estas pequeñas variaciones en los genes influyen en el modo como el cuerpo responde a los diferentes alimentos. El estudio de la interacción entre los genes, la dieta y el estilo de vida se conoce como Nutrigenética.

La nutrigenética estudia el efecto de la variación genética en la interacción entre la dieta y la enfermedad. Nos dice a qué enfermedades somos más susceptibles y cómo podemos evitarlas.

El objetivo de la nutrigenética es elaborar recomendaciones nutricionales y de calidad de vida para cada persona teniendo en cuenta sus genes. Por eso, también se la conoce como “nutrición personalizada o individualizada”.

El perfil genético de una persona se determina en el momento de la concepción y no varía a lo largo de la vida. Todas las personas son diferentes desde el punto de vista genético y reaccionan de manera distinta a los alimentos.

Del Paleolítico a la vida moderna

Nuestra evolución está escrita en nuestros genes, que se fueron adaptando a las condiciones de vida y de alimentación que sufrieron nuestros ancestros. El diseño actual del organismo humano es el resultado de millones de años de evolución.

En la Figura 1 se resume un concepto, a nuestro criterio hoy equivocado, que aprendimos en nuestras épocas de estudiantes en la universidad. Siempre se consideró que los seres humanos, si se someten a una sobrealimentación acompañada de sedentarismo y a la adquisición de hábitos tóxicos, indefectiblemente terminan padeciendo alguna patología, como obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia o aterosclerosis, cuyo desenlace puede ser un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Además, estas enfermedades siempre fueron consideradas crónicas y no transmisibles, fundamentalmente relacionadas con la nutrición.

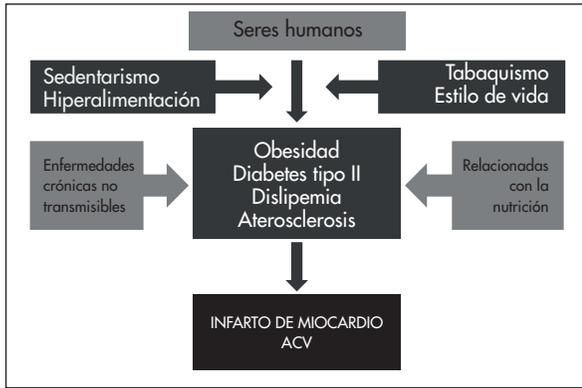


Figura 1: Patologías relacionadas con la nutrición y estilo de vida.

Una elevada proporción de estas enfermedades (alrededor de un 80% de los infartos y de la diabetes tipo 2, y un 40% de los cánceres) podrían evitarse con una dieta adecuada y un aumento del consumo de alimentos beneficiosos para la salud.

Cuando hace más de 70.000 años la especie humana migró de África y se diseminó por el planeta, se fueron creando los diferentes hábitos alimentarios. Así, con el paso de los siglos se fue configurando el genoma.

Los genes que permitieron la vida durante el Paleozoico entraron en conflicto con el medioambiente de la vida moderna y se nos han vuelto adversos.

Los patrones nutricionales del Paleolítico humano influyeron en la evolución genética. Nuestro genoma ha cambiado muy poco desde esa época. Por este motivo, se considera que el ser humano actual es un homínido de la Edad de Piedra adaptado para el régimen dietético del Paleolítico. Sin embargo, la alimentación actual difiere de la del Paleolítico en que el hombre no obtiene la mayoría de los alimentos directamente de su fuente original (animal, vegetal); la industrialización da como resultado un alimento modificado en su contenido y densidad calórica. Los animales salvajes contienen menor cantidad de grasa, constituida principalmente por ácidos grasos poliinsaturados omega (ω)-6 y (ω)-3, a diferencia de los animales domesticados en el Neolítico, que tienen una capa de grasa debajo de la piel, en el abdomen, y alrededor y dentro de los músculos. Los hidratos de carbono provenían de las plantas recolectadas, especialmente de las frutas y la miel. La actividad física involucraba la caminata y el trote a medianas o largas distancias tanto en la caza como en el transporte de la presa, la búsqueda y recolección de plantas, la tala y el acopio de leña para la cocción. El patrón de ingesta se basaba en la abundancia y la escasez. Durante los períodos de abundancia, el alimento se consumía en grandes cantidades en el momento de su

obtención, en especial, la carne (Figura 2). Cuando los hombres del Neolítico se instalaron en el Nuevo Mundo y encontraron una fuente abundante y permanente de alimentos, estos rasgos genéticos se tornaron en su contra y favorecieron, entonces, la aparición de la obesidad, la diabetes y otras patologías cardiovasculares.

En la Figura 3 actualizamos los conceptos y consideramos que cada ser humano posee una composición genética única a la que llamamos genotipo. Si llevamos una alimentación inadecuada y en exceso, si somos sedentarios y si adoptamos hábitos tóxicos, es probable que padezcamos alguna de las enfermedades referidas, pero no es absolutamente seguro que suceda así. La aparición de obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia o aterosclerosis dependerá de una combinación de genes susceptibles y de factores ambientales; esto se denomina fenotipo intermedio. Si aconteciera un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular, estaríamos hablando de un fenotipo final.

Nacemos con genes de susceptibilidad para desarrollar enfermedades degenerativas, pero no siempre esos genes se van a expresar. La expresión de los genes es el fenotipo. Podemos modular



Figura 2: Procesos fisiológicos que favorecieron la configuración del genoma actual a través de los siglos.

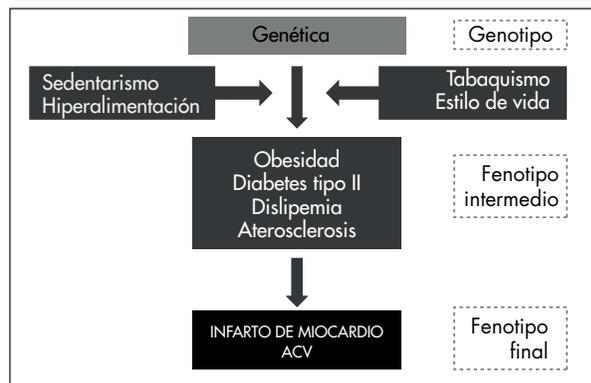


Figura 3: Influencia del genotipo en el desarrollo de la patología.

la expresión de los genes mediante un plan de alimentación y suplementación específico. En otras palabras, podemos estimular o inhibir la expresión de ciertos genes; de esto se trata la epigenética.

Polimorfismo de nucleótido simple

El 14 de abril de 2003 se concluyó el Proyecto del Genoma Humano. Cinco años después se identificaron las variaciones genéticas más frecuentes en diferentes poblaciones y se comenzaron a reforzar las evidencias de las asociaciones entre estas variaciones, su interacción con los factores ambientales y la aparición de enfermedades comunes (enfermedades complejas).

La Figura 4 ilustra una pequeña porción del ADN en un cromosoma. El ADN humano está compuesto por aproximadamente 3.000.000.000 de pares de nucleótidos. Los nucleótidos son cuatro: adenina, guanina, citosina y timina. La secuencia de tres nucleótidos se denomina codón y cada codón codifica la información del aminoácido que va a integrar la proteína por sintetizar. En este caso se muestran tres codones que codifican la presencia de valina, glicina y serina. La cadena de todos los aminoácidos dará origen a una proteína específica.

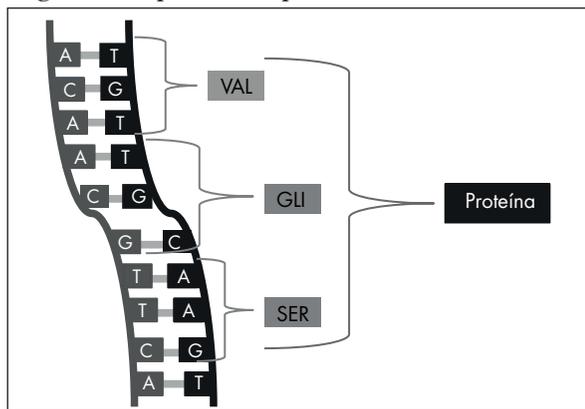


Figura 4: Codón.

En la Figura 5 se representa un cambio de un nucleótido en la misma región del ADN de la figura anterior. La presencia de citosina en lugar de timina cambia la configuración del codón y, ahora, codifica la presencia del aminoácido alanina en lugar de valina. Se sintetiza, así, una proteína estructuralmente diferente. Este cambio de nucleótidos se denomina polimorfismo de nucleótido simple y se resume como SNP.

Tener uno o varios SNP variados no se asocia a ningún proceso patológico en general, pero determinados SNP pueden inducir un mayor riesgo en conjunción con factores medioambientales. Es decir, la predicción del riesgo.

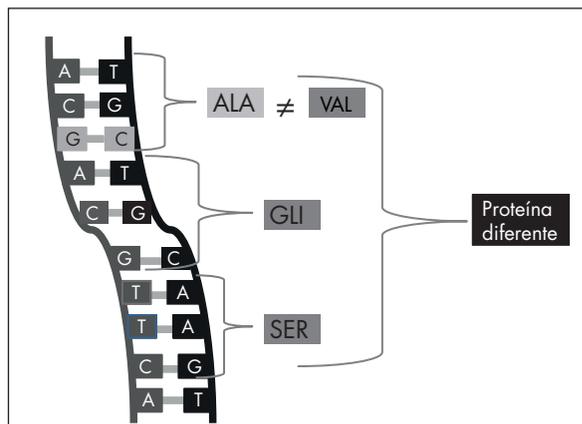


Figura 5: Cambio de un nucleótido en un codón.

Bases científicas de la nutrigenética y aplicaciones prácticas

Las recomendaciones dietéticas pasadas y presentes, cuya finalidad es mejorar la salud de la población general y la de las personas con un riesgo elevado de sufrir enfermedades, no tienen en cuenta la variabilidad individual. Esta variabilidad en la respuesta puede afectar en gran medida la eficacia de las recomendaciones a nivel individual.

Hoy es posible secuenciar fragmentos de ADN de forma relativamente rápida y accesible y, en un futuro próximo, podría ser parte de la práctica cotidiana. Esto nos permite planificar un plan de calidad de vida que contemple los genes susceptibles para estimular la expresión de ciertos genes e inhibir otros.

Con respecto a la intolerancia a la lactosa, se pueden estudiar los polimorfismos de los genes LCT y MCM6. El gen MCM6 interviene en la expresión del gen de la lactasa, el tipo A confiere mayor tolerancia a la lactosa en el adulto. Conocer este SNP nos permite dar las recomendaciones específicas sobre la cantidad y el tipo de lácteo que el paciente debe ingerir y prever las recomendaciones de calcio necesarias para él^{1,2}.

El gen PPARG codifica un factor de transcripción que influye en los niveles de glucosa y de insulina. El polimorfismo Pro12Ala, debido a la presencia o a la falta del alelo Ala, interviene en la expresión del gen en la cantidad de proteína producida. Se ha demostrado que el alelo Ala tiene efectos beneficiosos en la glucemia e insulinemia. Conocer este SNP nos permite dar las recomendaciones específicas con respecto a la cantidad y el tipo de hidrato de carbono para consumir y prevenir así patologías como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

Este mismo polimorfismo en PPAR γ (pro12Ala) y un cociente bajo de grasas poliinsaturadas/saturadas se asocia a un incremento en el índice de masa corporal (IMC) y a la concentración de insulina en ayunas^{3,4}. Sobre esta base es posible hacer recomendaciones acerca del tipo de ácidos grasos que se puede consumir o suplementar para compensar los riesgos.

Otro polimorfismo bien estudiado es el (Ala-222Val) en el gen de la metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que ha mostrado alterar el metabolismo del folato, el cual incrementa considerablemente el riesgo de defectos del tubo neural y de enfermedad cardiovascular, pero que disminuye el riesgo de cáncer de colon, lo que podría corregirse con una mayor ingesta de ácido fólico mediante suplementos o una dieta específica^{5,6}.

Con respecto al perfil inflamatorio, algunos polimorfismos de la interleucina-1 alteran la expresión de la proteína C-reactiva como respuesta al estímulo con frutas ricas en antocianinas. Este mayor efecto antiinflamatorio beneficiaría a quienes portan dichos polimorfismos⁷.

Por ello, enriquecer la dieta con este tipo de nutrientes (presente en las frambuesas, arándanos y moras) es fundamental para tratar la inflamación crónica en el paciente con ciertos polimorfismos de riesgo.

Además del papel de la inflamación en el origen de las enfermedades crónicas degenerativas, el estrés oxidativo es un factor crucial. Conocer los genes que inducen la expresión de enzimas antioxidantes es muy interesante.

El gen GSTP (que codifica la glutatión-transferasa) presenta polimorfismos estudiados en diversos aspectos. El GSTP1 se expresa en mayor medida como respuesta a la ingesta de isotiocianatos, abundantes en las plantas crucíferas. Esto se ha asociado a una menor incidencia de cáncer de mama y, en otras investigaciones, a una incidencia menor de infarto de miocardio. La misma variante GSTP1 ha mostrado también una mayor expresión como respuesta a la presencia de butirato, ácido graso producido en el colon por bacterias capaces de procesar ciertas fibras alimentarias, y se lo ha vinculado a una menor incidencia de cáncer de colon^{8,9}.

Los individuos con ciertos polimorfismos en el gen GSTP deberían incluir un consumo diario de coles para estimular la expresión de la enzima antioxidante glutatión-transferasa, además de prever el consumo de cierto tipo de fibras solubles que provean a la microbiota de ácidos grasos de cadena corta.

Con respecto a las enfermedades cardiovasculares, el gen APOE ofrece otro ejemplo. La mayoría de los habitantes de los Estados Unidos tienen el fenotipo APOE3 y responden favorablemente a una dieta baja en grasa y al ejercicio regular. Sin embargo, un 20% de la población de ese país porta al menos una variante conocida como APOE- ϵ 4, un polimorfismo asociado a niveles elevados de colesterol total, así como a un mayor riesgo de diabetes tipo 2 y de enfermedad de Alzheimer. El SNP también suprime los efectos protectores del consumo de alcohol moderado y aumenta considerablemente los riesgos cardiovasculares asociados con el tabaco, en especial el riesgo de infarto de miocardio.

La implicancia aquí es que cualquier persona con este genotipo debe evitar el tabaco y el alcohol, realizar ejercicios y consumir una dieta baja en grasas saturadas. Sin embargo, en la actualidad muy pocas personas son conscientes de su genotipo.

El alelo apoE4 se asocia con un perfil hiperlipidémico y, por lo tanto, con un mayor riesgo coronario. Sin embargo, otros factores genéticos o ambientales pueden interactuar con el gen de apoE y contribuir al desarrollo del proceso. Al analizar la influencia de los hábitos de vida entre los distintos genotipos, se observó que las personas con el alelo apoE4 presentan una mayor reducción de los lípidos plasmáticos cuando incrementan la actividad física o disminuyen la ingesta de grasas saturadas y de colesterol en la dieta¹⁰.

Bases genéticas de la obesidad

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública mundial que afecta a millones de personas. En los últimos años, se ha demostrado que tiene un fuerte control genético.

La obesidad monogénica en los seres humanos es muy rara en la población en general y se debe a mutaciones en los genes que codifican:

- Leptina.
- Receptor de la leptina.
- Pro-opiomelanocortina.
- Receptor de la melanocortina.

Están asociados con obesidad mórbida juvenil.

En la obesidad intervienen diversos genes que, en combinación con el medioambiente, dan lugar al desarrollo de esta patología. Se trata de una enfermedad poligénica en la que varios polimorfismos genéticos, a través de la interacción con el medio, inducen un depósito excesivo de grasa corporal.

El descubrimiento de nuevos genes y nuevas vías metabólicas involucradas en la patogenia de esta enfermedad es crítico para abordar nuevos enfoques terapéuticos.

La obesidad es una enfermedad compleja cuya etiología es múltiple e incluye causas genéticas y del ambiente, como el estilo de vida sedentario y la gran oferta de alimentos procesados, ricos en grasas e hidratos de carbono, que llevan a ingestas altamente calóricas y que condicionan un ambiente obesogénico.

Todo parece indicar que existe una necesaria relación sinérgica entre los genes y el medioambiente para establecer que la posibilidad de padecer obesidad está ampliamente ligada a una predisposición genética, al estilo de vida y al medioambiente.

El desafío de intentar comprender la obesidad como una enfermedad de origen genético significa establecer diferentes enfoques. El primero sería considerar un gen candidato único tradicional y, en este caso, el principal gen implicado en la aparición de esta enfermedad es el FTO.

Gen FTO

Su sigla significa *fat mass and obesity associated*. Un polimorfismo en este gen incrementa un 70% el riesgo de obesidad¹¹.

Antes de continuar con la descripción del gen, al hablar de porcentajes de riesgo de desarrollar la enfermedad es necesario referirse al término heredabilidad.

En la Figura 6 se grafica el concepto de heredabilidad. Si consideramos una enfermedad que reconoce en su origen un componente genético, la heredabilidad significa qué porcentaje de participación tiene la herencia en el desarrollo de esa enfermedad. Lo que no es heredable está representado por el componente ambiental, es decir, en qué porcentaje participan los factores ambientales en la aparición de la patología. Algunas personas nacen con el porcentaje más bajo de susceptibilidad genética para que se genere la enfermedad. En este caso, el componente genético máximo es muy bajo y casi toda la responsabilidad corresponderá a los factores ambientales. Pero hay personas que nacen con un riesgo genético muy alto y la responsabilidad asignada a los factores ambientales será muy escasa.

Hay tres posibles combinaciones de los dos alelos para esta localización del gen FTO. Las personas homocigotas para el alelo A nacen con una heredabilidad del 70% para el desarrollo de obesidad. Es decir que los factores ambientales,

como la alimentación y la actividad física, influyen solo en un 30% en el control de esta patología. Pequeñas transgresiones alimentarias, como la simple ingesta de un exceso de grasas, son suficientes para generar sobrepeso.

En el otro extremo se encuentran los individuos que nacen con un genotipo homocigoto para el alelo T. En ellos, la heredabilidad o componente genético de riesgo de desarrollar obesidad es de solo el 20%. Es muy poco probable que lleguen a ser obesos a lo largo de su vida. Tendrían que hacer terribles transgresiones alimentarias para aumentar mucho de peso.

Finalmente, las personas con un genotipo consistente en un alelo A y un alelo T tienen una heredabilidad del 50%^{11,12}.

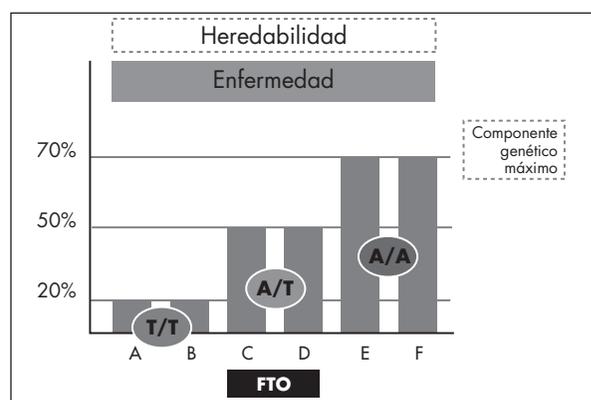


Figura 6: Gen FTO.

Nutrigenética y obesidad

Además del gen FTO, hasta el momento se describieron cerca de 600 genes o regiones cromosómicas asociadas a la regulación del metabolismo energético y el mantenimiento del peso corporal, donde todos los cromosomas del genoma humano contienen locus vinculados al exceso de peso.

En la literatura científica se describieron múltiples genes que codifican proteínas relacionadas con la homeostasis energética por su participación en la regulación del apetito (leptina, grelina, receptores de melanocortina, neuropéptido Y), la termogénesis y el metabolismo energético (receptores adrenérgicos [ADRB2 y ADRB3], proteínas desacoplantes [UCP], etc.), así como en diferentes procesos, incluidas la adipogénesis (receptor activado por el proliferador de peroxisomas [PPAR], adiponectina, etc.) y la inflamación (interleucina 6 [IL-6], factor de necrosis tumoral, etc.), entre otros.

En este contexto, los avances en nutrigenética han permitido identificar subgrupos de riesgo en enfermedades poligénicas complejas, como la obesi-

dad, y en alteraciones asociadas, como la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico. Es posible identificar polimorfismos que predisponen a la obesidad ante una nutrición desequilibrada. Asimismo, el riesgo de padecer comorbilidades se puede disminuir si se modifica la ingesta nutricional basándose en el genotipo del individuo obeso. Se describieron estudios longitudinales de intervención nutricional en los que la respuesta a la regulación del peso corporal o la evolución de ciertas alteraciones metabólicas está condicionada por el genotipo de los individuos.

Los ejemplos de genes que participan en la regulación del metabolismo energético y cuya interacción con la nutrición se ha demostrado tanto en estudios de asociación como de intervención son amplios, e incluyen genes que codifican PPAR, ADRB, UCP y varias citocinas proinflamatorias, entre otras proteínas. En concreto, varios ensayos describieron interacciones entre los genes candidatos a desarrollar obesidad (FTO, ADRβ3, PPARγ2, adiponectina, UCP, IL-6 y leptina, entre otros) y la respuesta a la restricción energética, como también a la composición de macronutrientes de esta.

En esta área de trabajo, un estudio ha mostrado que los individuos portadores de la mutación Gln27Glu del gen ADRB2 o del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARγ2 que presentan, además, una ingesta elevada de hidratos de carbono tienen un mayor riesgo relativo de obesidad. Por otra parte, la interacción del polimorfismo 174G>C del gen de la IL-6 y el Pro12Ala del PPARγ2 se asocia al control del peso corporal a largo plazo tras la pérdida de peso inducida con la dieta hipocalórica^{13,14}.

Asimismo, se publicaron estudios longitudinales de intervención nutricional en los que la respuesta a la regulación del peso corporal depende de la presencia de polimorfismos en distintos genes, como el gen que codifica el gen perilipina (PLIN) y el gen asociado a la masa grasa y la obesidad (FTO).

La evolución de ciertas alteraciones y manifestaciones clínicas asociadas al exceso de peso corporal o procesos metabólicos implicados está igualmente condicionada por polimorfismos en distintos genes, como el gen de la leptina, adiponectina y coactivador 1α del PPAR (PGC1α), entre otros. Diversos polimorfismos de genes (FTO, receptor de la leptina, UCP, etc.) han sido asociados con una respuesta diferenciada a la dieta, consecuencia del seguimiento de distintas intervenciones nutricionales.

CONCLUSIONES

El desarrollo de la genómica nutricional ya puede utilizarse en la identificación de poblaciones o grupos de riesgo para determinar la susceptibilidad individual de padecer trastornos de alta prevalencia, como enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer, y poder aplicar medidas de prevención.

El conocimiento de las variantes genéticas implicadas en el control del exceso de peso corporal, así como la descripción de sus interacciones con el medio, facilita el desarrollo de tratamientos específicos mediante la prescripción de una nutrición personalizada que logre prevenir, mitigar o revertir el desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades, en función del componente genético del paciente y modulando procesos como el apetito, la adipogénesis, la lipólisis y el perfil de oxidación e inflamación.

REFERENCIAS

1. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, et al. Identification of a variant associated with adult type hypolactasia. *Nat Genet* 2002;30:233-7.
2. Bersaglieri T, Sabeti PC, Patterson N, et al. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am J Hum Genet* 2004;74:1111-20.
3. Franks PW, Mesa JL, Harding AH, et al. Gene lifestyle interaction on risk of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:104-24.
4. Fornage M, Jacobs DR, Steffes MW, et al. Inverse effects of the PPAR (gamma)2 Pro12Ala polymorphism on measures of adiposity over 15 years in African Americans and whites. The CARDIA study. *Metabolism* 2005;54:910-7.
5. Guenther BD, Sheppard CA, Tran P, et al. The structure and properties of methylene tetrahydrofolate reductase from *Escherichia coli* suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia. *Nat Struct Biol* 1999;6:359-65.
6. Molloy AM, Scott JM. Folate and prevention of disease. *Public Health Nutr* 2001;4:601-9.
7. Kornman K, Rogus J, Roh-Schmidt H, et al. Interleukin-1 genotype-selective inhibition of inflammatory mediators by a botanical: a nutrigenetics proof of concept. *Nutrition* 2007;23:844-52.
8. Lee SA, Fowke JH, Lu W, et al. Cruciferous vegetables, the GSTP1 Ile105 Val genetic polymorphism, and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2008;87:753-60.
9. Davis CD. Nutrigenomics and the prevention of colon cancer. *Pharmacogenomics* 2007;8:121-4.
10. Rubinsztein DC, Easton DF. Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. A meta analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:199-209.
11. Sonestedt E, Roos C, Gullberg B, et al. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1418-25.
12. Phillips CM, Kesse-Guyot E, McManus R, et al. High dietary saturated fat intake accentuates obesity risk associated with the fat mass and obesity associated gene in adults. *J Nutr* 2012;142:824-31.
13. Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, et al. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsiveness. *J Clin Invest* 2013;123:3539-51.
14. Goyenechea E, Parra D, Martínez JA. Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor-gamma2 gene polymorphisms. *Br J Nutr* 2006;96:965-72.

Vacunación contra el VPH en el hombre

HPV vaccination in men

Silvio A. Tatti¹ y Laura A. Fleider²

¹Doctor en Medicina, Profesor Titular de Ginecología, Jefe de la División Ginecología, Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), Director de la Carrera de Médico Especialista en Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia (UBA), CABA, Argentina

²Médica, Docente Adscripta de Ginecología, Jefa del Departamento de Posgrado de la División de Ginecología, Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), Subdirectora de la Carrera de Médico Especialista en Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia (UBA), CABA, Argentina

E-mail: siltatti@fibertel.com.ar

Correspondencia: Copérnico 2390, PB 5, (C1425CAB), CABA, Argentina

Recibido: 20/2/2017 Aceptado: 22/4/2017

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

Resumen

La infección por VPH es la causa de casi todos los casos de cáncer de cuello uterino, del 95% de los cánceres anales, 75% de los cánceres de la orofaringe, 75% de los cánceres de la vagina, 70% de los cánceres de la vulva, 70% de los cánceres del pene y de más del 90% de las verrugas anogenitales y de la papilomatosis laríngea recurrente.

Ante la falta de métodos de tamizaje adecuados para la mayoría de los cánceres asociados al VPH, su incidencia (principalmente en el hombre) seguirá en aumento hasta que la presente generación de adolescentes vacunados alcance una edad mayor.

Las vacunas contra el VPH fueron ampliamente estudiadas en el hombre, demostrándose los beneficios y la alta eficacia de la vacuna para la prevención del cáncer anal y de las verrugas anogenitales, y a su vez no se detectaron efectos adversos que contraindiquen la inclusión de la vacunación en el hombre. También se ha demostrado la eficacia de la vacuna para disminuir la recurrencia de las lesiones una vez que estas han sido tratadas.

Está establecido que la mejor manera de otorgar una mayor protección a las mujeres y proteger a los hombres es vacunando a ambos sexos contra el VPH.

Palabras clave: vacunación, VPH, papiloma, cáncer.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 2 Junio de 2017: 62-65

Abstract

HPV infection is the cause of almost all cases of cervical cancer, 95% of anal cancers, 75% of oropharyngeal cancers, 75% of vaginal cancers, 70% of vulvar cancers, 70% of penile cancers and more than 90% of anogenital warts and recurrent laryngeal papillomatosis.

Given the lack of adequate screening methods for most of HPV-associated cancers, its incidence (mainly in man) will continue to increase until the present generation of vaccinated adolescents reaches a higher age.

Vaccines against HPV were extensively studied, demonstrating the benefits and high efficacy of the vaccine for the prevention of anal cancer and anogenital warts in men, and at the same time no adverse effects were detected that contraindicate to vaccinate men. Also, it was demonstrated that the vaccine is effective to decrease the recurrence of lesions once they have been treated.

It is established that the best way to give women greater protection and protect men is to vaccinate both sexes against HPV infection.

Key words: vaccination, HPV, papilloma, cancer.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 2 Junio de 2017: 62-65

Epidemiología de la infección por VPH

La infección por el virus del papiloma humano o VPH es la infección más común transmitida sexualmente. Afecta al 80% de la población y casi siempre se contrae al comienzo de las relaciones sexuales, entre los 15 y los 24 años de edad.

La infección persistente por tipos oncogénicos de VPH, principalmente los tipos 16 y 18, es la causa de casi todos los casos de cáncer de cuello uterino¹. Pero, además, es el agente etiológico de 95% de los cánceres anales, 75% de los cánceres de la orofaringe, 75% de los cánceres de la vagina, 70% de los cánceres de la vulva y 70% de los cánceres del pene². En países como los Estados Unidos, la incidencia actual del cáncer de la orofaringe en el varón es mayor que la del cáncer cervical en la mujer³.

Los tipos de VPH de bajo riesgo (6 y 11) son los agentes etiológicos de las verrugas anogenitales y de la papilomatosis laríngea recurrente. En la Argentina, las verrugas genitales están producidas por los tipos de VPH 6 y 11 en el 93,32% de los casos⁴. A la luz de estos datos estadísticos, es importante evaluar la posibilidad de extender los beneficios de la vacunación contra el VPH a los varones.

Prevención primaria

Se cuenta con dos vacunas contra el VPH: Gardasil® (MSD), aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en 2006⁵, que protege contra la infección por los tipos 6, 11, 16 y 18, y Cervarix®, aprobada por la ANMAT en 2007⁶, que protege contra los tipos 16 y 18. También se encuentra en vías de aprobación por

la ANMAT la vacuna nonavalente, que otorga protección contra los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58⁷.

Protocolos de vacunación en el hombre

En los protocolos de investigación de las vacunas se encontró un alto nivel de inmunogenicidad en el hombre. Un estudio de fase I/II controlado con placebo, en el que participaron 270 hombres de entre 10 y 18 años que recibieron la vacuna bivalente, halló 100% de seroconversión para VPH 16 y 18 a los 7 meses⁸. La respuesta de anticuerpos anti-VPH 16 y 18 para varones de 10 a 18 años y de 10 a 14 años fue más alta que la observada para mujeres de 15 a 25 años y de 10 a 14 años, respectivamente, presentadas en estudios previos.

Con respecto a la vacuna cuadrivalente, se evaluó la inmunogenicidad en un estudio aleatorizado y doble ciego en el que participaron 1.781 niños, de los cuales aproximadamente la mitad eran varones. Al séptimo mes la seroconversión fue mayor del 99% para los tipos de VPH incluidos en la vacuna⁹.

El protocolo 020¹⁰ evaluó la eficacia y la seguridad de la vacuna cuadrivalente en varones de entre 16 y 26 años. Se incluyeron 3.463 hombres heterosexuales y 602 hombres que mantenían sexo con hombres (HSH). El objetivo primario fue evaluar la disminución de las lesiones genitales externas relacionadas con los VPH 6, 11, 16 y 18, y los objetivos secundarios, determinar si la vacunación protegía contra la infección persistente a los 6 meses. Se observó seroconversión a los tipos de VPH incluidos en la vacuna en el 97% de los participantes. En la población con intención de tratar, la eficacia para la prevención de las lesiones genitales externas fue del 60% (IC 95%: 41 a 74) y en la población con apego al protocolo, del 90% (IC 95%: 69 a 98).

Se realizó un trabajo de investigación para evaluar el impacto de la vacuna cuadrivalente en la prevención de la neoplasia intraepitelial anal en un subgrupo del protocolo 020¹¹. Se evaluó una población de 602 HSH. Los participantes eran varones VIH negativos, de entre 16 y 26 años, con una historia de cinco o menos parejas sexuales. El punto final primario de la investigación fue evaluar la incidencia de neoplasia intraepitelial anal (AIN, por su sigla en inglés) relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18. En la población con intención de tratar, que podía ser seropositiva para VPH en el enrolamiento y que recibió al menos una dosis de la vacuna y por lo menos una visita de seguimiento, la incidencia de AIN fue un 50% menor que entre quienes recibieron el placebo. En la población con apego al protoco-

lo, la incidencia de AIN relacionada con los tipos de VPH incluidos en la vacuna fue 78% menor y el riesgo de persistencia fue 95% menor que en los que recibieron placebo. A partir de estos resultados, la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés) aprobó, en septiembre de 2010, el uso de la vacuna cuadrivalente para la prevención de la AIN¹² y el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por su sigla en inglés), que asesora a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés) recomendó, en 2011, vacunar a los varones entre los 11 y los 12 años¹³. En la Argentina, por la disposición de la ANMAT 5598 del 25 de septiembre de 2012¹⁴, se aprobó la indicación de la vacuna cuadrivalente para la prevención de la AIN y del cáncer anal en hombres y mujeres.

Impacto de la vacunación y vacunación en el hombre

Las recomendaciones para la administración de las vacunas contra el VPH son diferentes para cada país o región. El grupo blanco primario para vacunar son los adolescentes de entre 9 y 13 años, con *catch-up* a los 26 años. Es ideal vacunar antes del inicio de las relaciones sexuales por tratarse de vacunas profilácticas. Se demostró que las vacunas contra el VPH no están asociadas a un aumento de la actividad sexual ni a un inicio precoz de las relaciones sexuales^{15,16}.

Se espera que pasen décadas para observar, a nivel mundial, una reducción de la incidencia de cánceres asociados al VPH desde la introducción de la vacuna.

Sin embargo, han aparecido trabajos que resultan alentadores. En marzo de 2016, los CDC publicaron un estudio en el que compararon las tasas de infección por VPH en dos períodos: 2003-2006 y 2009-2012, es decir, antes y después de la introducción de la vacuna contra el VPH en las mujeres. Analizaron a las mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna cuadrivalente. La prevalencia de los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 disminuyó un 64% en las mujeres sexualmente activas de entre 14 y 19 años y un 34% en las mujeres de entre 20 y 24 años¹⁷. Hace algunos años se había demostrado, en una publicación australiana, la disminución de la incidencia de verrugas genitales en mujeres y varones tras la implementación de la vacunación contra el VPH en las mujeres en 2007¹⁸.

Sin embargo, a pesar de que las vacunas demostraron ser efectivas, el apego a la vacunación no es óptimo. En los Estados Unidos, solo el 40% de las mujeres y el 22% de los varones completaron

el esquema de tres dosis¹⁹. Las razones por el bajo apego a los planes de vacunación son variables; pueden citarse la falta de recomendación por el médico, la no aceptación por los padres, no exigirse en las escuelas el comprobante de la vacunación y la falta de programas de vacunación basados en las escuelas. En países como Australia, Bélgica, el Reino Unido y Canadá, las tasas de adherencia a la vacunación son mayores del 70%, lo que demuestra que se alcanzan altas coberturas de vacunación cuando los programas funcionan correctamente.

El escenario vacunal del hombre es distinto del de las mujeres. Los planes de vacunación incluyeron inicialmente a las mujeres, ya que el cáncer del cuello del útero es muy frecuente y constituye una prioridad en salud. Sin embargo, los cánceres de la orofaringe, el pene y los anales también tienen una alta morbimortalidad. Las recomendaciones para vacunar a los hombres comenzaron a hacerse a partir de 2011 (5 años más tarde que la recomendación de vacunar a las mujeres). Australia comenzó a vacunar a las mujeres en 2007 e incluyó a los hombres en 2012.

El cáncer más común relacionado con el VPH en el hombre es el de la orofaringe. En los Estados Unidos, el 78% de los cánceres asociados al VPH en el hombre son de la orofaringe², con un incremento del 5% anual³.

Vacunación en inmunodeprimidos

Es también importante destacar que el VPH actúa como oportunista en las personas inmunodeprimidas y la única forma de prevenir que estas se infecten es que estén vacunadas contra el VPH. Los pacientes con trasplantes, portadores de otros cánceres, enfermedades inflamatorias crónicas, autoinmunes, VIH, etc., si están protegidos contra el VPH antes de que aparezca la inmunodepresión, van a tener una mejor convivencia con el VPH o, en algunos casos, se va a impedir su contagio. Los pacientes que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+) y trasplantados presentan mayor riesgo de infección y persistencia de infección, y por ende, evolución hacia lesiones oncológicas²⁰. Tanto es así que el Programa Nacional del Control de Enfermedades Inmunoprevenibles de la Argentina incluye en el plan de vacunación a hombres y mujeres de 11 a 26 años trasplantados y VIH positivos²¹.

Vacunación en hombres con lesiones previas

Otro tema para tener en cuenta es la vacunación posexposición al VPH, que demostró tanto en

las mujeres como en los hombres una disminución del índice de recidivas de las lesiones vinculadas al virus, incluida la población inmunodeprimida. Un estudio demostró que la vacuna cuadrivalente reduce significativamente la recurrencia de AIN de alto grado en HSH y puede ser una efectiva forma de tratamiento de disminución de recidivas de AIN al utilizar la vacunación como adyuvante postoperatorio²².

Seguridad de la vacuna contra el VPH

Los estudios de seguridad de las vacunas se realizaron en los protocolos de investigación de estas y siguen evaluándose los efectos adversos. La última publicación de la Organización Mundial de la Salud indica los siguientes efectos adversos²³.

Reacciones locales:

- El dolor en el sitio de inyección es común para ambas vacunas (80%).
- Las reacciones en el sitio de inyección incluyen:
 - Dolor (92,9% bivalente; 71,6% cuadrivalente).
 - Enrojecimiento (44,3% bivalente; 25,6% cuadrivalente).
 - Hinchazón (36,5% bivalente; 21,8% cuadrivalente).

Reacciones sistémicas:

- En los estudios clínicos previos a la licencia de la vacuna cuadrivalente, los efectos adversos sistémicos se evaluaron los primeros 15 días posvacunación.
- La fiebre fue el único efecto adverso observado en un 10% de los vacunados y con mayor frecuencia que en el grupo que recibió placebo.

Inclusión del hombre en los planes nacionales de vacunación

Los esquemas de vacunación tradicionales 0-1 y 6 meses para la vacuna bivalente y 0-2 y 6 meses para la cuadrivalente han cambiado en niñas y niños. Ahora se administran en esquema de dos dosis (0 y 6 meses) para ambas vacunas hasta los 14 años de edad^{24,25}.

La demostración de que la adherencia de las mujeres al plan de vacunación es baja en el mundo (en la Argentina es de alrededor del 50% para la segunda dosis) y de que las vacunas contra el VPH son seguras y efectivas avala la posibilidad de otorgar en los países una vacunación contra el VPH en ambos sexos; es la única forma de lograr una disminución de la transmisión del VPH y de todos los cánceres asociados al virus tanto en las mujeres como en los hombres.

Con el objetivo de disminuir la incidencia y la mortalidad por cáncer cervicouterino en las mujeres

y de reducir el riesgo de desarrollo de enfermedades asociadas al VPH en los varones, el Ministerio de Salud de la Nación Argentina resolvió incorporar al Calendario Nacional de Vacunación, a partir del 1 de enero de 2017, la inmunización contra el VPH para los varones de 11 años nacidos a partir de 2006, que se suman a las mujeres de la misma edad nacidas a partir del 2000. Para ambos grupos, el esquema consiste en dos dosis cuya diferencia de aplicación debe ser de 6 meses. La decisión de integrar la vacuna contra el VPH para varones de 11 años al Calendario Nacional es una medida costo-efectiva para disminuir la incidencia y la mortalidad por cáncer cervical, teniendo en cuenta que las coberturas en las niñas son menores del 70%; que los varones pueden contraer el VPH y desarrollar otras enfermedades asociadas al virus, como cáncer de pene, de ano y de boca, o verrugas genitales; y que esta vacuna otorgaría beneficio adicional al prevenirlas en esta población²⁶.

CONCLUSIONES

Lamentablemente, no hay métodos de tamizaje de los precánceres o estadios iniciales de los cánceres de orofaringe, como sí están disponibles para los cánceres del cuello uterino (Papanicolaou y prueba de VPH), por lo que casi siempre se detectan en etapas avanzadas. En la actualidad, se observa un aumento en la incidencia de cáncer anal tanto en hombres como en mujeres y, ante la falta de métodos de tamizaje adecuados para la mayoría de los cánceres asociados al VPH, su incidencia (principalmente en el hombre) seguirá en aumento hasta que la presente generación de adolescentes vacunados alcance una edad mayor. Esto se puede traducir en que la incidencia de cánceres asociados al VPH en el hombre continuará incrementándose durante unos 30 años más. La mejor manera de otorgar una mayor protección al hombre es vacunando tanto a las mujeres como a los varones.

REFERENCIAS

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
2. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:175-201.
3. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeifer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;9:4294-301.
4. Fleider L, Tatti S, Suzuki MV, et al. Human papillomavirus types involved in external genital warts in a group of Argentinian women in Buenos Aires. *J Lower Gen Tract Dis* 2016;20(4):365-6.

5. Garland S, Hernandez-Avila M, Wheeler C, et al. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
6. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.
7. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711-23.
8. Petäjä T, Keränen H, Karppa T, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health* 2009;44:33-40.
9. Reisinger KS, Block SL, Lazzano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:201-9.
10. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401-11.
11. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576-85.
12. ACIP Center for Disease Control and Prevention (CDC) FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV4, Gardasil) for Use in Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR* 2010;59:630-2.
13. http://www.cdc.gov/media/releases/2011/a1025_ACIP_HPV_Vote.html
14. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2012/Dispo_5598-12.pdf
15. Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2011;29:8279-84.
16. Bednarczyk RA, Davis R, Ault K, et al. Sexual activity-related outcomes after human papillomavirus vaccination of 11- to 12-year-olds. *Pediatrics* 2012;130:798-805.
17. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, et al. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. *Pediatrics* 2016;137:1-9.
18. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.
19. Reagan-Steiner S, Yankey D, Jeyarajah J, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years- United States, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:784-92.
20. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000442cnt-2014-04_lineamientos-huespedes-especiales.pdf
21. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000449cnt-2014-02_lineamientos-tecnicos-vph-2014.pdf
22. Swedish K, Factor S, Goldstone S. Prevention of recurrent high grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus-vaccination of men who have sex with men: a non concurrent cohort study. *CID* 2012;54:891-8.
23. <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf?ua=1>
24. Meites E, Kempe A, Markowitz L. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination-Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR/December* 16,2016;65(49).
25. <http://www.msal.gov.ar/index.php/component/content/article/48/269-vacuna-vph>
26. <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/153552/null>

Síndrome metabólico y psicofármacos, un fenómeno creciente y peligroso. Parte 2

Metabolic syndrome and psychotropic drugs, an increasing and dangerous phenomenon. Part 2

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: 23/2/2017 Aceptado: 22/3/2017

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

Resumen

El síndrome metabólico se define como un conjunto de signos físicos (obesidad) y bioquímicos (dislipidemia, disglucemia) que predisponen al desarrollo de hipertensión o diabetes, especialmente a partir de la cuarta década de la vida, y que culminan 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 tienen una amplia prescripción y consumo. No es de extrañar, entonces, que a los efectos adversos de ciertos medicamentos, como los psicofármacos, los anticonvulsivos, los antihistamínicos, los antirretrovirales inhibidores de la proteasa, y algunos antibióticos y glucocorticoides, se agregue el síndrome metabólico. La biología de sistemas puede explicar la enfermedad y sus tratamientos en diversos planos, de lo molecular a lo social, y cómo se influyen mutuamente. Desde su enfoque emergentista, los fármacos que causan el síndrome metabólico pueden verse como llaves moleculares que, a nivel orgánico, producen obesidad, hipertensión o diabetes y que, a nivel social, representan una gran carga de costos en salud que debe pagar la sociedad. Por lo mencionado, el objetivo de este trabajo es revisar los mecanismos moleculares que vinculan los psicofármacos al síndrome metabólico. En la primera parte de esta revisión (publicada en la Revista SAEGRE vol. XXIV, pp. 26-36, de abril de 2017), se presentaron los aspectos generales que caracterizan al síndrome metabólico y las hipótesis que intentan explicar su origen y desarrollo. Esta segunda parte tiene como objeto 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° 2 Junio de 2017: 66-72

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. In the first part of this work (published in SAEGRE Journal XXIV, pages 26-36, April 2017), the general aspects that characterized metabolic syndrome and the hypothesis which try to explain its origin and development were revised. In this second part, the evaluation of the metabolic alterations related to the psychotropic drugs are revised.

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

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2017; Vol. XXIV N° 2 Junio de 2017: 66-72

Psicofármacos y síndrome metabólico

Al analizar los mecanismos moleculares puestos en juego durante la evolución del síndrome metabólico (SM) y la insulinoresistencia (IR), podría comprenderse cómo los distintos fármacos serían sus agentes desencadenantes. Para los psicofármacos inicialmente se propusieron tres hipótesis: una central, una periférica y una mixta

(véase la primera parte de este trabajo publicada en la Revista SAEGRE vol. XXIV, pp. 26-36, de abril de 2017). Sin embargo, de acuerdo con los modelos relatados y su vínculo con la progresión del cuadro, los fármacos podrían participar en dos niveles: uno tisular-orgánico, que afecta la neurotransmisión de los circuitos centrales de control de la ingesta o los periféricos del sistema neurove-

getativo enteropancreático, y otro molecular, que involucra las enzimas y los mensajeros intracelulares en los tejidos claves, como el adiposo o el hepático (Figura 1).

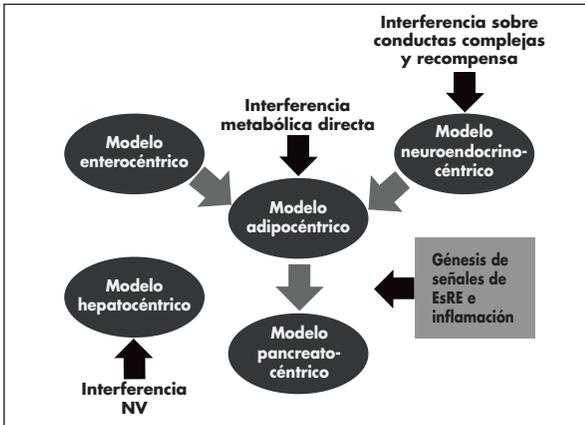


Figura 1: Distintas formas mediante las cuales los psicofármacos modifican los modelos mencionados y pueden causar síndrome metabólico.

Efectos sobre la neurotransmisión central y periférica

La introducción de los psicofármacos supuso una bisagra en la psiquiatría¹, pero también en la farmacología y en los sistemas de salud, puesto que la aparición de nuevos efectos adversos hizo rever la relación beneficio-riesgo del uso de estas moléculas en todo nivel². El aumento de peso causado por los psicofármacos fue un fenómeno conocido casi desde el comienzo de su empleo, pero la concientización como partícipes de cuadros complejos y peligrosos que van más allá del aumento del peso recién se vislumbró a principios de este siglo, coincidiendo con la definición del propio SM, la epidemia mundial de obesidad y el mejor estudio de los efectos de estos fármacos y de las poblaciones genéticamente vulnerables³⁻⁵. Debido a que los psicofármacos se unen y modifican la actividad de un importante número de receptores acoplados a proteínas G (GPCR), enzimas, transportes, canales y moléculas de señalización, es obvio que, en primera instancia, se haya pensado como responsable del SM el bloqueo de ciertos GPCR aminérgicos hipotalámicos o autonómicos que modifican el consumo de alimento o el gasto calórico⁵. Así, diferentes estudios vincularon el antagonismo de los psicofármacos sobre los receptores H1R, 5-HT_{2c}R y m₃AChR para histamina, serotonina y acetilcolina, respectivamente, a la capacidad inductora del SM y la IR⁶⁻⁹; pero también en el caso de los anti-psicóticos (AP), no debe olvidarse que el bloqueo

D₂R causa hiperprolactinemia¹⁰ y está demostrado que el exceso de prolactina provoca aumento de peso^{5,11,12}. El papel de la dopamina y los D₂R tanto centrales como periféricos en la regulación del metabolismo glucídico y la génesis del SM ha sido ampliamente revisado^{10,13} y tiene su corolario con la introducción terapéutica de la bromocriptina en el tratamiento de la diabetes tipo 2¹³.

Tanto las pocas neuronas histaminérgicas tuberomamarias como las serotoninérgicas del rafe participan en diversas funciones homeostáticas y cognitivas por la gran dispersión de sus fibras a lo largo y a lo ancho del SNC¹⁴⁻¹⁷. Las proyecciones de ambos sistemas aminérgicos al hipotálamo producen anorexia porque terminan estimulando las neuronas POMC/CART del núcleo arcuato o inhibiendo las orexinérgicas del núcleo paraventricular^{3,18-20}, ya sea de forma indirecta, activando neuronas sensibles a la hiperglucemia del núcleo ventromediano, o directa, por la ubicación de ambos receptores sobre las neuronas de los núcleos mencionados. Por lo tanto, cuanto mayor es la afinidad del antagonista sobre el H1R, mayor es el efecto orexígeno. Este principio no es aplicable al 5-HT_{2c}R, puesto que presenta actividad basal o constitutiva, es decir, funciona sin necesidad de un neurotransmisor, estimulando las neuronas que lo expresan^{7,17}; tal es el caso de las neuronas POMC/CART²⁰. El 5-HT_{2c}R es, de los 14 receptores serotoninérgicos, el que menos se expresa en el SNC¹⁶ y, además, sufre edición postranscripcional que cambia la actividad basal^{7,17,21}. Entre los AP atípicos, los tetracíclicos, clozapina, olanzapina y quetiapina, son agonistas inversos del 5-HT_{2c}R, mientras que las haloalquilpiperidinas o haloalquilpiperazinas, risperidona, ziprasidona o aripiprazol, solo son antagonistas; da la casualidad que los agonistas inversos son los que exhiben mayor actividad orexígena²². Esto permite elaborar un modelo molecular farmacodinámico en el cual los agonistas inversos suprimen la actividad constitutiva, por lo que las neuronas blanco 5-HT_{2c} dejan de estar estimuladas en forma basal, mientras que los antagonistas no modifican esa actividad, y los agonistas, como la propia serotonina o la sibutramina, la incrementan y son aún más anorexígenos (Figura 2). A nivel de los circuitos centrales podría suponerse que, además de las neuronas hipotalámicas POMC/CART, las interneuronas gabaérgicas del *locus coeruleus* (LC) podrían expresar también 5-HT_{2c}R de la misma forma que lo hacen las gabaérgicas del ATV^{21,23,24}, por lo que siempre habría un tono basal inhibitorio sobre las neuronas noradre-

nérgicas. La interacción de estos agonistas inversos crearía una inhibición de la inhibición y, entonces, una mayor descarga de noradrenalina en el hipotálamo, lo que activa la conducta orexígena.

Puesto que el sistema nervioso parasimpático es un estimulante adicional de la secreción insulínica a través de la expresión sobre las células beta de m3AChR, se pensó en el papel de estos receptores como generadores del cuadro o como parte de él⁹. La hipótesis más sencilla señala que el bloqueo persistente dado por ciertos psicofármacos, en especial los atípicos, podría menoscabar la secreción insulínica promoviendo la insulinopenia^{1,3,9}, aunque no se descarta que también actúen sobre m3AChR centrales⁹. Sin embargo, una serie de evidencias contradictorias, como el hecho de que los anticolinérgicos antiespasmódicos no promueven tal efecto de forma apreciable; o que algunos AP atípicos, como la clozapina, producen sialorrea, un efecto más estimulante que antagonico de los m3AChR²⁵; o que algunos estudios en animales de experimentación muestran que el efecto inhibitor de la secreción insulínica dependería de más de un mecanismo²⁶, diluyen la importancia del bloqueo m3AChR.

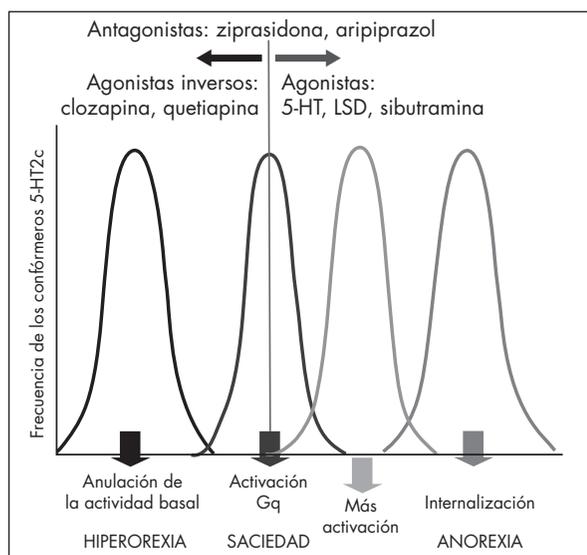


Figura 2: Los distintos conformeros que puede adoptar el receptor 5-HT2c y el efecto de los diferentes antipsicóticos. Como este receptor exhibe actividad constitutiva, siempre está estimulando las neuronas que lo expresan (en el caso más evidente, las POMC/CART del núcleo arcuato); así, los agonistas inversos, clozapina, olanzapina, quetiapina, ciproheptadina, anulan tal actividad y generan hiperorexia. (Modificada de Xu, et al²⁰, Berg, et al²¹ y Leggio, et al²⁴).

Efectos intracelulares

Uno de los hallazgos bioquímicos relacionados con el SM y la IR tras el uso crónico de AP es la dislipidemia²⁷. Durante el tratamiento con litio o con ácido valproico se observó que un alto porcentaje

de pacientes desarrollan como efecto adverso un aumento de peso²⁸⁻³¹. Sin embargo, no hay una relación evidente entre el bloqueo de los receptores mencionados por los AP y la génesis de la dislipidemia, ni los antimaníacos bloquean estos receptores como para justificar ese aumento. Estas manifestaciones podrían deberse a otros mecanismos, como la interferencia enzimática o de la señalización, y provocar una desorganización metabólica en los tejidos blanco. El análisis de los posibles sitios donde los psicofármacos podrían actuar lleva a considerar el bloqueo del metabolismo de los fosfoinosítidos, la interferencia con la última parte de la síntesis de colesterol o la exacerbación anabólica al interferir con señales reguladoras, como GSK3β.

Metabolismo de los fosfoinosítidos y bloqueo del transporte de glucosa.

El litio provoca la inhibición de las monofosfatasa y las disfosfatasa del inositol^{30,32}; esto genera depleción del poliol y de los fosfolípidos que lo contienen y, subsecuentemente, altera dos señales clave para el metabolismo: la génesis de inositol 1,4,5 trifosfato (IP3) y la formación de fosfatidilinositol trifosfato (PIP3)³³. La formación de IP3 y diacilglicerol es uno de los disparadores de la señal cálcica asociada a hormonas que operan GPCR/Gq/PLC, mientras que el PIP3 es el punto de anclaje de membrana que activa la señal anabólica de los factores de crecimiento y hormonas que operan receptores tirosina-quinasa³³. Ello explicaría el alto porcentaje de efectos adversos endocrinos³⁰, como hipotiroidismo, hipoparatiroidismo o diabetes insípida, y podría hacerlo también con la génesis de IR, puesto que habría una interferencia en la exocitosis de los GLUT4 en los tejidos insulino-dependientes. Se observó que los AP atípicos impiden la acción de la insulina sobre los adipocitos en cultivo, a la vez que producen células grandes y cargadas de triglicéridos³⁴; entre los mecanismos responsables se ha especulado que se podría afectar la captación de glucosa³⁴⁻³⁶. Así, se ha estudiado la interacción de estos fármacos con un modelo de transportador de glucosa *in silico* y se ha determinado que la olanzapina podría unirse al GLUT con alta afinidad e interferir en su actividad³⁷.

Interferencia con la síntesis del colesterol y acumulación de triglicéridos.

Un grupo importante de psicofármacos, entre los que se cuentan los AP, muchos antidepresivos y el ácido valproico, aumentan la expresión del gen de hidroximetilglutaril CoA reductasa (HMGCoAR), la enzima clave

de la síntesis del colesterol y, en menor medida, la de la esteroil CoA desaturasa (SCD), la principal enzima para producir ácidos poliinsaturados³⁸. Ambos genes están bajo el control de las SREBP que, como ya se dijo, responden a los niveles celulares de colesterol³⁸. El colesterol se sintetiza en el retículo endoplasmático (RE) mediante una serie de reacciones divididas en tres etapas: la síntesis de isopentenil pirofosfato, la condensación de 6-isopentenil pirofosfato a escualeno y la reacción de cierre a lanosterol y posterior conversión de este en colesterol³⁹. La última etapa discurre mediante dos vías paralelas de múltiples pasos catalizadas por enzimas y citocromos específicos que modifican la estructura y, justamente, se demostró que varias de estas enzimas son inhibidas por ciertos AP de naturaleza anfifílica sin importar si son neurolépticos o atípicos⁴⁰. De ese modo, la caída del colesterol activaría las isoformas SREBP en el hígado y el tejido adiposo, con la consiguiente activación de la lipogénesis^{40,41}. Esta activación es compatible con los cambios morfológicos descritos en los cultivos de adipocitos³² y que podrían culminar en dislipidemia y, posiblemente, en EsRE.

Exacerbación anabólica. El litio, el ácido valproico y algunos AP atípicos, como la olanzapina, también inhiben la GSK3 β . Esta es una quinasa reguladora esencial en el desarrollo embrionario como parte de la vía WNT, aunque en el adulto se halla inhibida por la insulina y otros factores de crecimiento, pues es principalmente catabólica, antioncogénica, antiproliferativa, proinflamatoria y proapoptótica^{42,43}. En muchos tejidos, GSK3 β favorece la resiliencia celular, lo que resulta especialmente interesante como blanco de las enfermedades neurodegenerativas y cardiodegenerativas^{29,43}. En lo metabólico, la inhibición de GSK3 β libera la síntesis proteica, la de glucógeno y la de ácidos grasos de forma directa⁴¹ o indirecta, propiciando la actividad anabólica de mTOR⁴⁴; por consiguiente, el efecto de los fármacos mencionados es generar acumulación lipídica y, probablemente, EsRE (por ello, no es de extrañar la observación sobre el ácido valproico y la expresión del gen de la HMGCoA reductasa de la ref. 31). En lo concerniente al desarrollo y diferenciación tisular, la quinasa forma un complejo con las proteínas axina y APC que controlan los niveles de β -catenina libre (una proteína factor de transcripción y de unión intercelular) y el estado de agregación microtubular^{29,45}. En cuanto

a las demás funciones, la enzima se halla predominantemente libre y es inhibida principalmente por fosforilación en su extremo N-terminal, que actúa como un pseudosustrato competitivo⁴⁶. El litio actúa directamente sobre la enzima interfiriendo en su actividad quinasa, con independencia de si está libre o formando complejos⁴⁷, mientras que el ácido valproico lo hace sobre moléculas libres a través de activar la MAPK ERK que genera el pseudosustrato⁴⁸⁻⁵⁰. Respecto de la olanzapina, se ha comprobado *in silico* la interacción con el sitio de unión al ATP de GSK3 β ⁵¹, lo que justificaría la interferencia enzimática. Finalmente, la descripción de nuevos mecanismos genéticos activados por el ácido valproico y el litio, como el incremento en la expresión del gen de leptina en el hipocampo⁵², permite descifrar, en parte, la complejidad en la fisiopatología del SM en los pacientes psiquiátricos e, incluso, hace difícil lograr una solución terapéutica clara⁵³.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El SM relacionado con el uso de psicofármacos es un problema evidente que reduce la expectativa de vida de los pacientes psiquiátricos; por lo tanto, cuanto más se conozca sobre él, mejor se lo podrá encarar. Sin embargo, es necesario señalar tres puntos en el análisis de este problema.

Primero, como las observaciones clínicas no siempre se correlacionan con las experimentales, muchas veces no es fácil interpretarlas. Esta debilidad podría deberse, en parte, a la duración de los estudios con psicofármacos, que son a corto plazo (meses), mientras que los tratamientos prescritos los exceden ampliamente (años). Por ello, se recurre a modelos como los comentados para suplir estas discrepancias. Stahl y colaboradores propusieron un “modelo de autopista”²⁷ para explicar la evolución del SM inducido por AP; no obstante, más que un camino recto a un punto, el SM inducido por psicofármacos sería un círculo sin salida; la ganancia de peso por hiperorexia es evidente para los AP y los antidepresivos tricíclicos, pues el bloqueo agudo de los GPCR aminérgicos interfiere en las vías centrales de control de la ingesta y la recompensa. Sin embargo, las acciones intracelulares analizadas parecen ser lo suficientemente fuertes para iniciar y continuar, por tiempo indefinido, manifestaciones como obesidad, dislipidemia, EsRE, patrones de secreción de adipocinas favorables a la IR, etc.; acciones que se retroalimentan y que conducen a la falla insulínica cuando el páncreas endocrino no puede susten-

tar la situación, y así para comenzar de nuevo con un cuadro agravado con intolerancia a la glucosa y trastornos vasculares. Es evidente que los fármacos que cuenten con más de un mecanismo, como los AP atípicos y los antimaníacos, y que requieran más tiempo de exposición serán más eficientes a la hora de generar el SM.

Segundo, existe cierta falta de conocimiento sobre cuánto puede contribuir la patología subyacente a la génesis del SM y la IR en estos pacientes. Ya Allison y colaboradores⁵⁴ muestran, en su metanálisis, que la esquizofrenia por sí sola cursa con una ganancia de peso leve, pero significativa, aunque no le adjudican importancia. Se han sugerido como posibles causas la inactividad o el sedentarismo, junto con el tabaquismo y el patrón alimentario actual⁵⁵; pero este enfoque sencillo se ve contrastado por varias observaciones que sugieren una predisposición al SM en las enfermedades mentales; por ejemplo, la prevalencia de la diabetes y la intolerancia a la glucosa (prediabetes) son mayores en los esquizofrénicos que en la población general⁵⁶. Un estudio pequeño mostró que un 10% de los esquizofrénicos de reciente comienzo presentaban intolerancia a la glucosa cuando los controles de igual sexo y edad no la presentaban⁵⁷, y este tipo de enfermos suele exhibir menor sensibilidad insulínica e hiper-cortisolemia^{58,59}. Los pacientes con trastorno bipolar cursan también con hiper-cortisolemia y presentan un eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal fuera de control^{60,61}. Es interesante destacar que la hiper-cortisolemia es causa suficiente de hiperinsulinemia e IR, con independencia de la ingesta o de la actividad física asociada a la patología subyacente.

Y tercero, un aspecto poco claro es cuánto puede influir la carga genética de cada paciente para favorecer o no la aparición del SM ante el uso de alguno de los fármacos en particular. Se ha escrito mucho sobre el polimorfismo en la región promotora del gen para el receptor 5-HT_{2c} (cambio de citosina por timina o C/T en posición -759) y ganancia de peso por los AP atípicos^{3,62}. Sin embargo, el alelo C es proclive al aumento de peso en los individuos sanos y también en los enfermos tratados con AP. Lo mismo ocurre con los polimorfismos en la proteína INSIG2 controladora de la señal SREBP⁶³. Por lo tanto, es más probable que, si hay una predisposición vinculada a un AP particular, esté más relacionada con la genética de su metabolismo (farmacocinética) que con su farmacodinamia; por ejemplo, si el psicofármaco es sustrato de CYP2D6, los individuos metabolizadores pobres o nulos (derivados de los

alelos *3 y *4), si no sufren una intoxicación aguda, podrían mostrar mayor predisposición al SM, pues presentan mayores niveles del fármaco circulante⁶⁴.

Un aspecto no mencionado de esta revisión es el papel que desempeña el sistema endocannabinóide. Dos razones obligan a ello: la primera es que, por su extensión, el tema excede los alcances de este trabajo, y la segunda es el fracaso terapéutico del rimonabant (antagonista del receptor CB1), que ha alejado el interés, por ahora, de este sistema⁶⁵. Sistema que participa en muchos aspectos fundamentales de la fisiología y la fisiopatología alimentaria a nivel central y periférico, pero también en la del neurodesarrollo, lo que sugiere que podría contribuir a la génesis de algunas entidades psiquiátricas⁶⁶.

En suma, se podría admitir que los psicofármacos desencadenan SM porque crean un desacople entre las señales neuroendocrinas externas (inhibición a nivel de los receptores) y los reguladores metabólicos intracelulares (por activación metabólica directa), y ello causa el círculo sin salida en el cual las terapias higiénico-dietéticas y farmacológicas que se indiquen tienden al fracaso. Pero, cuidado, terminar en diabetes tipo 2 o en sus complicaciones implica, también, un descuido profesional y una subvaloración de la situación.

REFERENCIAS

1. Serra HA, Fadel DO. El siglo del receptor, historia de ideas que iniciaron la psicofarmacología. *Vertex Rev Arg Psiquiatr* 2012;22:339-49.
2. Fadel DO, Serra HA. La talidomida y su legado, lo racional dentro de lo irracional. *Vertex Rev Arg Psiquiatr* 2012;22:245-51.
3. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010;125:169-79.
4. Álvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Crespo Facorro B, Hetrick S, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez Iglesias R, Vázquez-Barquero JL. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: A systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 2008;22:547-62.
5. Hasnain M, Fredrickson S, Vieweg W, Pandurangi A. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep* 2010;10:209-16.
6. Salvi V, Barone-Adesi F, D'Ambrosio V, Albert U, Maina G. High H1-affinity antidepressants and risk of metabolic syndrome in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:49-56.
7. Chagraoui A, Thibaut F, Skiba M, Thuillez C, Bourin M. 5-HT_{2c} receptors in psychiatric disorders: A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;66:120-35.
8. Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:3456-9.

9. Weston-Green K, Huang X, Deng C. Second generation antipsychotic-induced type 2 diabetes: A role for the muscarinic M3 receptor. *CNS Drugs* 2013;27:1069-80.
10. Lopez Vicchi F, Luque GM, Brie B, Nogueira JP, García Tornadu I, Becu-Villalobos D. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacol Res* 2016;109:74-80.
11. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: Weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:547-53.
12. Pala NA, Lawey BA, Misgar RA, Shah ZA, Gojwar TA, Dar TA. Profile of leptin, adiponectin, and body fat in patients with hiperprolactinemic: Response to treatment with cabergoline. *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20:177-81.
13. Lamos EM, Levitt DL, Munir KM. A review of dopamine agonist therapy in type 2 diabetes and effects on cardiometabolic parameters. *Prim Care Diabetes* 2016;10:60-5.
14. Aquino-Miranda G, Arias-Montañón JA. Neuromodulación e histamina: Regulación de la liberación de neurotransmisores por receptores H3. *Salud Mental* 2012;35:345-52.
15. Benarroch EE. Histamine in the CNS: Multiple functions and potential neurologic implications. *Neurology* 2010;75:1472-9.
16. Mazaira S, Zorrilla Zubilete M, Serra HA, Zieher LM. Neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica. En: Zieher LM, ed. *Psiconeurofarmacología clínica*. 3.^{ra} ed. Buenos Aires: Ursino; 2003:157-72.
17. Di Giovanni G, Di Matteo V, Pierucci M, Benigno A, Esposito E. Central serotonin2C receptor: from physiology to pathology. *Curr Top Med Chem* 2006;6:1909-25.
18. Provensi G, Blandina P, Passani MB. The histaminergic system as target for the prevention of obesity and metabolic syndrome. *Neuropharmacology* 2016;106:3-12.
19. He M, Deng C, Huang X. The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs* 2013;27:423-34.
20. Xu Y, Jones JE, Kohno D, Williams KW, Lee CE, Choi MJ, Anderson JG, Heisler LK, Zigman JM, Lowell BB, Elmquist JK. 5-HT2CRs expressed by proopiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis. *Neuron* 2008;60:582-9.
21. Berg KA, Harvey JA, Spampinato U, Clarke WP. Physiological relevance of constitutive activity of 5-HT2A and 5-HT2C receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:625-30.
22. Balt SL, Galloway GP, Baggott MJ, Schwartz Z, Mendelson J. Mechanism and genetics of antipsychotic-associated weight gain. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:179-83.
23. Fadel DO, Estrada Martínez L, Zieher LM. Neurotransmisión dopaminérgica. En: Zieher LM, ed. *Psiconeurofarmacología clínica*. 3.^{ra} ed. Buenos Aires: Ursino; 2003:23-48.
24. Leggio GM, Cathala A, Neny M, Rouge-Pont F, Drago F, Piazza PV, Spampinato U. In vivo evidence that constitutive activity of serotonin2C receptors in the medial prefrontal cortex participates in the control of dopamine release in the rat nucleus accumbens: Differential effects of inverse agonist versus antagonist. *J Neurochem* 2009;111:614-23.
25. Praharaj SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology* 2006;185:265-73.
26. Sasaki N, Iwase M, Uchizono Y, Nakamura U, Imoto H, Abe S, Iida M. The atypical antipsychotic clozapine impairs insulin secretion by inhibiting glucose metabolism and distal steps in rat pancreatic islets. *Diabetologia* 2006;49:2930-8.
27. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: Atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:171-9.
28. Henry C. Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: Sex differences. *J Psychiatry Neurosci* 2002;27:104-7.
29. Livingstone C, Rampes H. Lithium. A review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2006;20:347-55.
30. Jufe G, Mazaira S, Zorrilla Zubilete M. *Farmacología del litio*. En: Zieher LM, ed. *Psiconeurofarmacología clínica*. 3.^{ra} ed. Buenos Aires: Ursino; 2003:391-7.
31. Martin CK, Han H, Anton SD, Greenway FL, Smith SR. Effect of valproic acid on body weight, food intake, physical activity and hormones: Results of a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol* 2009;23:814-25.
32. Sherman WR, Gish BG, Honchar MP, Munsell LY. Effects of lithium on phosphoinositide metabolism in vivo. *Fed Proc* 1986;45:2639-46.
33. Gompertz BD, Kramer LM, Tatham PER. *Signal transduction*. San Diego: Academic Press Elsevier Sciences; 2002.
34. Vestri HS, Maianu L, Moellering DR, Garvey WT. Atypical antipsychotics drugs directly impair insulin action in adipocytes: Effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:765-72.
35. Robinson KA, Yacoub Waseff SZ, Buse MG. At therapeutic concentrations, olanzapine does not affect basal or insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:93-8.
36. Tulipano G, Spano P, Cocchi D. Effects of olanzapine on glucose transport, proliferation and survival in C2C12 myoblasts. *Mol Cell Endocrinol* 2008;292:42-9.
37. Babkin P, Thompson AMG, Iancu CV, Walters DE, Choe J. Antipsychotics inhibits glucose transport: Determination of olanzapine binding site in *Staphylococcus epidermidis* glucose/H+ symporter. *FEBS Open Bio* 2015;5:335-40.
38. Raeder MB, Fernø J, Vik-Mo AO, Steen VM. SREBP activation by antipsychotic- and antidepressant-drugs in cultured human liver cells: Relevance for metabolic side-effects? *Mol Cell Biochem* 2006;289:167-73.
39. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 7th ed. New York: W. H. Freeman; 2012:759.
40. Canfrán-Duque A, Casado M, Pastor O, Sánchez-Wandelmer J, Peña G, Lerma M, Mariscal P, Bracher P, Lasunción M, Busto R. Atypical antipsychotics alter cholesterol and fatty acid metabolism in vitro. *J Lipid Res* 2013;54:310-24.
41. Skrede S, Steen VM, Fernø J. Antipsychotic-induced increase in lipid biosynthesis: Activation through inhibition? *J Lipid Res* 2013;54:307-9.
42. Frame S, Cohen P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. *Biochem J* 2001;359:1-16.
43. Phukan S, Babu VS, Kannoji A, Hariharan R, Balaji VN. GSK3β: Role in therapeutic landscape and development of modulators. *Brit J Pharmacol* 2010;160:1-19.
44. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at glance. *J Cell Sci* 2009;122:3589-94.
45. Serra HA, Zieher LM. Generalidades sobre neurofarmacología y comunicación celular. En: Zieher LM, ed. *Psiconeurofarmacología clínica*. 3.^{ra} ed. Buenos Aires: Ursino; 2003:147-80.
46. Cohen P, Frame S. The renaissance of GSK3. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:769-76.
47. Jope RS. Lithium and GSK-3: One inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:441-3.
48. Boeckeler K, Adleya K, Xub X, Jenkins A, Jinb T, Williams RSB. The neuroprotective agent, valproic acid, regulates the mitogen-activated protein kinase pathway through modulation of protein kinase A signaling in *Dictyostelium discoideum*. *Eur J Cell Biol* 2006;85:1047-57.

49. Terbach N, Williams RSB. Structure-function studies for the panacea, valproic acid. *Biochem Soc Trans* 2009;37:1126-32.
50. Machado Ximenez JC, Lima Verde EC, Naffah-Mazzacoratti MG, Barros Viana GS. Valproic acid, a drug with multiple molecular targets related to its potential neuroprotective action. *Neurosci Med* 2012;3:107-23.
51. Mohammad MK, Al-Masri IM, Taha MO, Al-Ghusein MA, Alkhatib HS, Najjar S, Bustanji Y. Olanzapine inhibits glycogen synthase kinase-3beta: An investigation by docking simulation and experimental validation. *Eur J Pharmacol* 2008;584:185-91.
52. Lee RS, Pirooznia M, Guintivano J, Ly M, Ewald ER, Tamashiro KL, Gould TD, Moran TH, Potash JB. Search for common targets of lithium and valproic acid identifies novel epigenetic effects of lithium on the rat leptin receptor gene. *Transl Psychiatry* 2015;5:e600.
53. Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: Minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:295-309.
54. 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.
55. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:4-14.
56. Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003;48:345-7.
57. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med* 2007;24:481-5.
58. Cohn TA, Remington G, Zipursky RB, Azad A, Connolly P, Wolever TM. Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: A preliminary report. *Can J Psychiatry* 2006;51:382-6.
59. Venkatasubramanian G, Chittiprol S, Neelakantachar N, Naveen MN, Thirthall J, Gangadhar BN, Shetty KT. Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:1557-60.
60. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Brit J Psychiatry* 2004;184:496-502.
61. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin N Am* 2005;28:469-80.
62. 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.
63. Le Hellard S, Theisen FM, Haberhausen M, Raeder MB, Fernø J, Gebhardt S, Hinney A, Remschmidt H, Krieg JC, Mehler-Wex C, Nöthen MM, Hebebrand J, Steen VM. 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.
64. Guengerich FP. Human cytochrome P450 enzymes. En: Ortiz de Montellano PR, ed. *Cytochrome P450. Structure, mechanism, and biochemistry*. 3rd ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2005:377-530.
65. Sam AH, Salem V, Ghatei MA. Rimonabant: From RIO to ban. *J Obes* 2011;2011:432607.
66. Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: To enhance or reduce? *Nat Rev Drug Disc* 2008;7:439-55.

ANÁLISIS CRÍTICO

Incremento del riesgo de trastornos de la alimentación en el síndrome del ovario poliquístico

Increased risk of disordered eating in polycystic ovary syndrome

Lee I, Cooney LG, Saini S, Smith ME, Sammel MD, Allison KC, Dokras A.

Fertil Steril 2017;107(3):796-802.

Resumen

Objetivo: determinar la prevalencia de los trastornos de la alimentación (TA) en las mujeres con el síndrome del ovario poliquístico (SOP) y sus efectos sobre la calidad de vida.

Diseño: estudio transversal.

Lugar: práctica universitaria.

Pacientes: mujeres con SOP (criterio de Rotterdam, $n = 148$) y controles reclutadas a partir de la atención ginecológica de rutina ($n = 106$) desde 2015 hasta 2016.

Intervención: se realizaron las siguientes pruebas: cuestionario de examen del trastorno alimentario (EDE-Q), cuestionario de comer de noche (NEQ), escala hospitalaria de depresión y ansiedad (HADS) y cuestionario de calidad de vida y salud (PCOSQ).

Principales resultados: score de EDE-Q y NEQ, prevalencia de bulimia nerviosa (BN), trastornos alimentarios compulsivos "atracción" (*binge eating disorder*, BED) y síndrome de comer de noche (*night eating syndrome*, NES).

Resultados: las mujeres con SOP tuvieron mayor riesgo de presentar puntajes anormales de EDE-Q en comparación con los controles (12,16% contra 2,83%, *odds ratio* [OR] 4,75; intervalo de confianza del 95% [IC], 1,36 a 16,58). Se observaron puntajes elevados clínicamente significativos en relación con la forma y el peso. En el análisis no ajustado, el índice de masa corporal (IMC) (OR 1,06; IC 95%: 1,01 a 1,11), un puntaje elevado de depresión (OR 5,43; IC 95%: 1,85 a 15,88) y un puntaje elevado de ansiedad (OR 6,60; IC 95%: 2,45 a 17,76) se asociaron con un puntaje global EDE-Q anormal. En el modelo multivariable, el SOP se asoció con un puntaje global anormal de EDE-Q (OR ajustado 4,67; IC 95%: 1,16 a 18,80). Un puntaje elevado del EDE-Q se correlacionó inversamente con el puntaje PCOSQ ($r = -0,57$). La prevalencia de BN fue de 6,1%; la de BED, de 17,6%, y la de NES, de 12,9% en las mujeres con SOP; no hubo diferencias significativas en comparación con los controles.

Conclusiones: las mujeres con SOP, en especial las que concurren con síntomas de ansiedad, independientemente de la obesidad, tienen un incremento significativo de un puntaje anormal del EDE-Q. Nuestros hallazgos sugieren la necesidad de realizar la detección sistemática (*screening*) de desórdenes alimentarios en esta población.

Comentario

Dra. Dalhia Abramovich

El síndrome del ovario poliquístico (SOP), una patología de alta prevalencia en las mujeres en edad reproductiva, se caracteriza por alteraciones en la ovulación y en la fertilidad, además de alteraciones metabólicas. Se presenta en forma heterogénea en distintas mujeres; el consenso diagnóstico de Rotterdam de 2003 es el más ampliamente utilizado¹.

Las pacientes con SOP tienen mayor riesgo de presentar obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, lo que conlleva un riesgo cardiovascular asociado. Además, está demostrado que son propensas a sufrir depresión y ansiedad²⁻⁴, que se agravan en las que tienen sobrepeso y una imagen corporal alterada^{4,5}.

Las alteraciones en la percepción de la imagen corporal pueden llevar a trastornos alimentarios, como anorexia nerviosa (AN), bulimia nerviosa (BN), trastorno de ingesta compulsiva (BED) o síndrome de ingesta nocturna (NES), entre otros. En este trabajo, los autores se proponen estudiar

la prevalencia de los trastornos alimentarios en las pacientes con SOP en comparación con las pacientes de control, identificar los factores de riesgo y caracterizar el efecto de los trastornos alimentarios en la calidad de vida.

Para ello, se realizó un estudio prospectivo con 148 mujeres con SOP, diagnosticadas mediante el criterio de Rotterdam, y 106 controles, elegidas en forma consecutiva entre pacientes que acudieron para evaluaciones ginecológicas de rutina. Se excluyeron las que presentaban alteraciones menstruales o hirsutismo. La edad de las pacientes en ambos grupos fue de 18 a 50 años. Las participantes debían llenar los siguientes cuestionarios: *Eating Disorder Examination-Questionnaire* (EDE-Q), *Night Eating Questionnaire* (NEQ) y *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Las pacientes con SOP completaron, además, el *Health-Related Quality of Life-Questionnaire* (PCOSQ). De esta forma se evaluó la incidencia de los trastornos alimentarios en los dos grupos estudiados.

Luego de la evaluación de los cuestionarios, los autores encontraron cuatro veces más incidencia de trastornos alimentarios (BN, BED y NES) en las pacientes con SOP que en las de control, riesgo que se incrementaba en aquellas que presentaban trastornos de ansiedad. También hallaron mayor incidencia de preocupación por el peso y la forma corporal. Observaron que los trastornos alimentarios en las pacientes con SOP se correlacionaban con una peor calidad de vida según el cuestionario PCOSQ. Todos estos hallazgos fueron independientes del índice de masa corporal de las pacientes.

Lo importante para destacar de este trabajo es que una de las primeras intervenciones en las pacientes con SOP es el cambio en el estilo de vida. Se intenta lograr una disminución del peso corporal mediante cambios en la dieta y ejercicios físicos. Esto mejora todos los síntomas del SOP, no solo los relacionados con las alteraciones metabólicas, sino también las alteraciones de la ovulación⁶. Por lo tanto, a las pacientes que consultan por SOP, principalmente a las obesas, se les indica como primera medida el descenso de peso. Sin embargo, como muestra este estudio, la prevalencia de los trastornos alimentarios es alta en estas pacientes. En consecuencia, es necesario tener cuidado en el caso de las pacientes con SOP que presentan trastornos alimentarios cuando se indica un descenso de peso y, de hacerlo, deben evaluarse las estrategias por utilizar.

Se sabe que en las poblaciones en riesgo, por ejemplo, aquellas con ansiedad o depresión, se re-

comienda un *screening* para trastornos alimentarios durante las consultas médicas⁷. A partir de este trabajo, se sugiere considerar a las pacientes con SOP una población de riesgo para estos trastornos, por lo que es necesario evaluar su presencia en todas las pacientes con el síndrome. Los autores advierten de que si la paciente presenta trastornos de la alimentación, una indicación de pérdida de peso podría empeorar los síntomas que quieren tratarse, en vez de mejorarlos. Recomiendan un tratamiento que involucre un equipo interdisciplinario que tenga en cuenta los aspectos relacionados con la patología en sí, pero que también incluya a profesionales de salud mental y nutricionistas.

Por lo tanto, se recomienda identificar los posibles trastornos alimentarios en todas las pacientes con SOP antes de indicar una modificación en el estilo de vida y ajustar el tratamiento de acuerdo con lo observado.

REFERENCIAS

1. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004;9:41-7.
2. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2011;117:145-52.
3. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2012;97:225-30.
4. Hollinrake E, Abreu A, Maifeld M, Van Voorhis BJ, Dokras A. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2007;87:1369-76.
5. Barry JA, Kuczmierczyk AR, Hardiman PJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2011;26:2442-51.
6. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD007506.
7. Pritts SD, Susman J. Diagnosis of eating disorders in primary care. Am Fam Physician 2003;67:297-304.

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

Hemostasia placentaria e inflamación estéril. Nuevos conocimientos sobre la enfermedad vascular gestacional

Placental hemostasis and sterile inflammation. New insights into gestational vascular disease

Kohli S, Isermann B.

Thromb Res. 2017;151 Suppl 1:S30-S33.

Resumen

La activación de la coagulación y de los sistemas inflamatorios se produce en forma fisiológica durante el embarazo. Sin embargo, el exceso de la activación de estos sistemas está bien documentado en la enfermedad vascular gestacional (EVG), una complicación del embarazo mediada por la placenta que ocasiona una alta morbilidad materno-fetal. La causa principal del exceso de coagulación y de las respuestas inflamatorias de la EVG sigue siendo, en gran parte, desconocida. Descifrar la relación causal del exceso de coagulación e inflamación en la EVG podría permitir conceptualizar nuevos enfoques terapéuticos para combatirla. La activación plaquetaria y las vesículas extracelulares procoagulantes (VE) pro-

porcionan un vínculo entre la coagulación y la inflamación, y su activación o generación en la EVG está bien establecida. Recientemente, se demostró que las VE producen una inflamación placentaria estéril por activación de las plaquetas maternas que liberan ATP y activan la señalización del receptor purinérgico y el inflamósoma NLRP3 en el trofoblasto embrionario. Este mecanismo tromboinflamatorio sugiere un nuevo vínculo entre la activación de la coagulación y la inflamación estéril en la EVG. Estos hallazgos destacan el papel de las terapias antiagregantes plaquetarias en el trastorno. Además, dirigir el inflamósoma solo o en combinación con la inhibición de las plaquetas podría proporcionar una nueva estrategia terapéutica en la EVG.