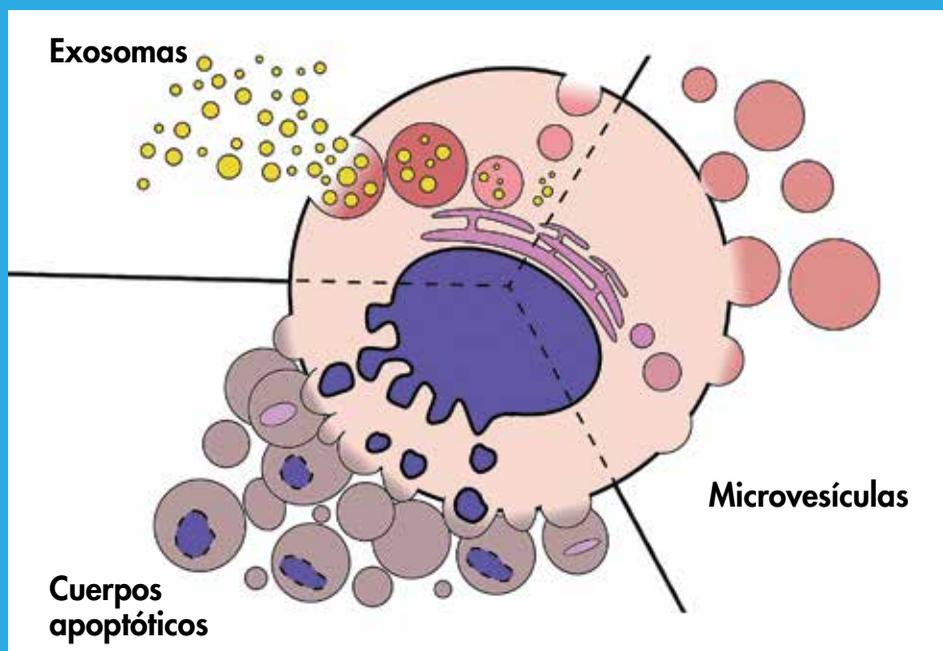


# Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



## Contenido de este número:

- Vitamina D y obesidad en el síndrome del ovario poliquístico: una estrecha relación
- Vesículas extracelulares placentarias: su potencial como biomarcadores de complicaciones gestacionales
- Actualización y revisión de la anticoncepción masculina
- Comentario sobre el Primer Congreso Argentino de Embriología Clínica
- Concentración sérica de hormona antimülleriana y densidad folicular durante la vida reproductiva y en diferentes enfermedades. Implicaciones en la preservación de la fertilidad
- Cribado universal para SARS-CoV-2 (covid-19) en mujeres admitidas para el nacimiento



# Folitime®

## Folitropina Alfa

300 UI | 450 UI | 900 UI

PARA USO SUBCUTÁNEO

Solución Inyectable



- Elevada tasa de embarazos en tratamientos de fertilización in vitro
- Mayor rendimiento en producción de ovocitos
- Utilización de dosis más bajas de rFSH en comparación con uFSH

### SOLUCIÓN INYECTABLE EN CARTUCHO PRELLENADO

Folitime® en cartucho prellenado. Cada cartucho de Folitime® 300 UI contiene: Foliotropina alfa recombinante humana (r-FSH) 22 microgramos y excipientes: Sacarosa, Di sodio hidrógeno fosfato anhidro, Sodio dihidrogenofosfato monohidrato, L-Metionina, Polidimetiloxano 188, M-Cresol y agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml. Cada cartucho de Folitime® 450 UI contiene: Foliotropina alfa recombinante humana (r-FSH) 33 microgramos y excipientes: Sacarosa, Di sodio hidrógeno fosfato anhidro, Sodio dihidrogenofosfato monohidrato, L-Metionina, Polidimetiloxano 188, M-Cresol y agua para inyectables c.s.p. 0,75 ml. Cada cartucho de Folitime® 900 UI contiene: Foliotropina alfa recombinante humana (r-FSH) 66 microgramos y excipientes: Sacarosa, Di sodio hidrógeno fosfato anhidro, Sodio dihidrogenofosfato monohidrato, L-Metionina, Polidimetiloxano 188, M-Cresol y agua para inyectables c.s.p. 1,5 ml.

**Posología y modo de administración:** Tratamiento para anovulación: El inicio del tratamiento puede hacerse con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa en 37,5 ó 75 UI, a intervalos de 7 días o, preferentemente, 14 días, si fuera necesario, para obtener una respuesta adecuada. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Tratamiento de estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida: La dosis inicial propuesta para inducir superovulación es de 150-225 UI de Folitime® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. Tratamientos en mujeres con déficit severo de hormona luteinizante (LH) y FSH. En las mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotrópico), el objetivo del tratamiento con Folitime® asociado a LH es desarrollar un único folículo de Graaf maduro. Folitime® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, junto con LH. Se recomienda comenzar con 75 UI de LH por día junto con 75 - 150 UI de FSH. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente. Tratamiento en varones hipogonadismo hipogonadotrópico: Se recomienda la administración de Folitime® en dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con Gonadotropina Coriónica Humana (hCG), durante un mínimo de 4 meses. **Acción terapéutica:** En mujeres, el efecto más importante de la Hormona Folículo Estimulante (FSH) es el desarrollo de folículos de Graaf maduros. En mujeres con anovulación; desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de la Hormona Gonadotropina Coriónica humana (hCG). **Indicaciones:** En mujeres adultas: anovulación sin respuesta al citato de clomifeno. Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA). Se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH. En varones adultos: estimular la espermatogénesis. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a foliotropina alfa, FSH o a cualquiera de los excipientes Tumores del hipotálamo o de la hipófisis. Aumento del tamaño de los ovarios, Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida, Carcinoma ovárico, uterino o mamario. Falta de respuesta en casos de fallo ovárico primario. Malformaciones de los órganos sexuales, incompatibles con el embarazo. Tumores fibrosos del útero incompatibles con el embarazo. Fallo testicular primario. **Reacciones adversas:** Síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado. El síndrome de hiperestimulación ovárica grave es poco frecuente. Quistes ováricos, dolor abdominal, náuseas, vómitos, distensión abdominal, torsión ovárica, tromboembolismo. Reacciones alérgicas locales y sistémicas. En varones: ginecomastia, acné, aumento de peso. **Advertencias y precauciones:** Las respuestas a Folitime® debe ser monitorizadas mediante ecografías, determinación de los niveles de estradiol sérico. Los pacientes con porfiria deben controlarse estrechamente. El Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) es distinto del aumento de tamaño ovárico no complicado. Este síndrome puede progresar a un cuadro clínico grave. El SHO leve o moderado generalmente se resuelve de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas, hospitalizar a la paciente. Con el uso de Folitime® se eleva la incidencia de embarazos múltiples y del tipo gemelar. Las mujeres que presenten antecedentes tromboembólicos, tienen un mayor riesgo de padecer trombosis. En varones, los niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario, lo que impide una respuesta efectiva al tratamiento con FSH/hCG.

\* Referencias: 1. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. Salim Daya, Joanne Gurby Human Reproduction Volume 14, Issue 9, 1999 Pg. 2207-2215.

2. Human recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) compared to urinary human menopausal gonadotropin (hMG) for ovarian stimulation in assisted reproduction: a literature review and cost evaluation. P.E. Levi Sim, C. Allegri, G. L. Colombo, C. Paganelli, C. Ripellino, S. Longobardi, P.L. Conzatti, G. De Placido. J Endocrinol Invest. 2015; 38(5): 497-503.

# NUEVOS CURSOS ONLINE



PRÓXIMAMENTE  
SAEGRE A LA CARTA

# SAEGRE

OTROS CURSOS  
Y MÁS INFORMACIÓN EN...  
[www.saegre.org.ar](http://www.saegre.org.ar)

**01** Actualización en dolor  
pelviano crónico  
y endometriosis.



**02** Imágenes en  
endocrinología  
ginecológica.



**03** Comprensión integral de la  
sexualidad y tratamiento  
de las disfunciones.



Con la realización de 2 o más cursos

## 10% de descuento

Los cursos otorgan créditos para la certificación SAEGRE

Comprá el libro  
y recibí el eBook de regalo

Incluye eBook



Sociedad Argentina de Endocrinología  
Ginecológica y Reproductiva



# Manual clínico de endocrinología ginecológica y reproductiva

Compiladores

Belén Pérez Lana  
Sandra Demayo  
Amalia A. Monastero  
Lorena C. Giannoni  
Manuel Nölting

Prólogo Prof. Dr. Andrea Genazzani

EDICIONES  
**journal**

Publicaciones Médicas  
**Oscar H. Zizzi**



ZIZZI LIBROS



54 9 11 5660 0326

# Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



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

Año 27 • Volumen XXVII • N° 1 • Enero - junio de 2020 • ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

## COMISIÓN DIRECTIVA 2018

*Presidenta:* **Dra. Sandra Demayo**  
*Vicepresidente:* **Dr. Domingo Mugnolo**  
*Secretaria:* **Dra. Adriana Monastero**  
*Prosecretaria:* **Dra. Karina Tozzi**

*Profesora:* **Dra. Laura Mitelberg**  
*Vocales Titulares:* **Dra. Lorena Giannoni - Dra. Constanza Franco - Dra. Karina Sternberg - Dra. Alicia Jawerbaum**

## COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

*Miembros Titulares:* **Dra. Érika Abelleira, Dra. Mariana Angeloni, Dra. Valeria Servetti**

*Miembros Suplentes:* **Dra. Alejandra Palma Landeau, Dra. María Fernanda González de Chazal**

## 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.

*Colaboradoras:*

**Dra. Dalhia Abramovich**, Bioquímica y Farmacéutica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora Adjunta del CONICET, Laboratorio de Estudios de la Fisiopatología Ovárica, IBYME-CONICET.

**Dra. Yanina Azas**, Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia (UBA), Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Especialista en Medicina Reproductiva. Docente auxiliar UBA. Médica de planta Ginecología Htal. M. V. de Martínez. Staff Halitus Instituto Médico.

**Dra. Mariela Bilotas**, Doctora en Ciencias Biológicas (UBA), Investigadora Adjunta del CONICET, Laboratorio de Inmunología de la Reproducción, IBYME-CONICET.

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

**Dra. Rosanna Ramhorst**, Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora Independiente del CONICET, Laboratorio de Inmunofarmacología IQUIBICEN-CONICET, Profesora Adjunta de la Universidad de Buenos Aires (UBA), CABA, Argentina.

## 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. N° 14961376. ISSN 1515-8845 (impresa)  
ISSN 2469-0252 (en línea)  
Periodicidad: semestral

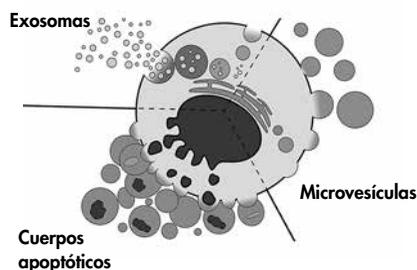
## Edita:

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  
Curapaligüe 202, 9° piso, of. B (1406),  
CABA, Argentina. Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481  
E-mail: administracion@lugones.com.ar  
www.lugoneseditorial.com.ar

Año 27 • Volumen XXVII • N° 1 • Enero - junio de 2020

Imprenta: Sello Editorial Lugones® Editorial Biotecnológica S.R.L., Curapaligüe 202, 9° B (1406), CABA, Argentina  
La presente edición está impresa en papel libre de cloro.

## Tapa



Clasificación de las vesículas extracelulares según su origen subcelular.

Las microvesículas se forman por evaginaciones de la membrana plasmática. Los exosomas se originan de vías endosomales y son secretados al espacio extracelular. Los cuerpos apoptóticos se generan a partir de células en proceso de apoptosis.

Autor: Dr. Esteban Grasso

## Comité Científico

### Presidente

Dr. Gabriel Fiszbajn

### Integrantes

Dr. Manuel Nölting

Dr. Sebastián Gogorza

Dra. Nora Moses

Dra. Alicia Jawerbaum

Dr. Domingo Mugnolo

## Directores de Cursos

### Capacitación Superior Buenos Aires

Dr. Sandra Demayo

Dra. Laura Mitelberg

Dra. Gabriela Pundyk

Dra. Karina Sternberg

### Capacitación Superior Córdoba

Dr. Natalio Kuperman

Dra. Viviana Mesch

Dra. Mónica Ñáñez

Dra. Lorena Giannoni

### I Curso Anual de Endocrinología

#### Ginecológica y Reproductiva

#### Ushuaia - Río Grande

Dr. Fabián Gomez Giglio

Dra. Adriana Monastero

Dra. Karina Tozzi

Dra. Carolina Yulán

## Coordinadores de Cursos

### De Buenos Aires

Dra. Yamile Mocarbel

Dra. María Alejandra Palma Landeau

Dra. Valeria Servetti

### De Ushuaia- Río Grande

Dra. Gisela Di Pietro

Dra. María Fernanda González de Chazal

Dra. Valeria Servetti

### De Córdoba

Dra. Vanina Drappa

Dra. Mariana Angeloni

## Comité de Certificación y Recertificación

### Coordinadoras

Dra. Alicia Jawerbaum

Dra. Laura Mitelberg

### Miembros

Dr. Manuel Nölting

Dra. María Belén Perez Lana

## Comunicación Institucional

Dra. Lorena Giannoni

Dra. Valeria Servetti

## Filiales

### Filial Sur

Directores:

Dr. Fabián Gómez Giglio

Dra. María José Iturria

### Filial NOA

Directores:

Dr. Néstor Zurueta

Dr. Juan José Aguilera

### Filial Litoral

Directores:

Dr. Héctor Miechi

Dra. Delia Ostera

### Filial Cuyo. Sede San Juan

Directora:

Dra. Graciela Schabelman

### Filial Córdoba Centro

Director:

Dr. Natalio Kuperman

## 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

- Vitamina D y obesidad en el síndrome del ovario poliquístico: una estrecha relación 1

Patricia Maidana, Eugenia Lamas-Majek, Analy Fritzier, María Gabriela Ropelato, Diego González, Mónica Rosales, Carolina Millito, María Yarade, Susana Mallea-Gil, Carolina Ballarino, Bibiana Fabre, Gladys Fernández y Viviana Mesch

### ACTUALIZACIÓN

- Vesículas extracelulares placentarias: su potencial como biomarcadores de complicaciones gestacionales 7

Brenda Lara, Fátima Merech, Daiana Vota, Guillermina Calo, Elizabeth Soczewski, Esteban Grasso, Claudia Pérez Leirós y Vanesa Hauk

### REVISIÓN

- Actualización y revisión de la anticoncepción masculina 12

Jonathan E. Finkelstein

### ANÁLISIS CRÍTICOS POR EXPERTOS DE TRABAJOS SELECCIONADOS

- Concentración sérica de hormona antimülleriana y densidad folicular durante la vida reproductiva y en diferentes enfermedades. Implicaciones en la preservación de la fertilidad 19

Comentario: Dr. R. Agustín Pasqualini  
Comentario: Dr. Rodolfo A. Rey

### COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

- Cribado universal para SARS-CoV-2 (covid-19) en mujeres admitidas para el nacimiento 24

Comentario: Dr. Esteban Díaz

- Comentario sobre el Primer Congreso Argentino de Embriología Clínica 26

Comentario: Dr. Ignacio A. Moreno

### NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- La actividad física y el sedentarismo en relación con la calidad seminal en hombres saludables seleccionados como posibles donantes de semen 27
- Impacto de la disrupción del ritmo circadiano en la función reproductiva de ratones hembra 28

## INDEX

### ORIGINAL ARTICLE

- *Vitamin D and obesity in Polycystic Ovary Syndrome: a close relationship* 1

Patricia Maidana, Eugenia Lamas-Majek, Analy Fritzier, María Gabriela Ropelato, Diego González, Mónica Rosales, Carolina Millito, María Yarade, Susana Mallea-Gil, Carolina Ballarino, Bibiana Fabre, Gladys Fernández y Viviana Mesch

### UPDATE

- *Placental extracellular vesicles: their potential as biomarkers of gestational complications* 7

Brenda Lara, Fátima Merech, Daiana Vota, Guillermina Calo, Elizabeth Soczewski, Esteban Grasso, Claudia Pérez Leirós y Vanesa Hauk

### REVIEW

- *Update and review of male contraception* 12

Jonathan E. Finkelstein

### CRITICAL ANALYSIS OF SELECTED ARTICLES: EXPERTS' OPINIONS

- *Serum anti-Müllerian hormone concentration and follicle density throughout reproductive life and in different diseases. Implications in fertility preservation* 19

Comment: Dr. R. Agustín Pasqualini  
Comment: Dr. Rodolfo A. Rey

### ARTICLE COMMENTS

- *Universal screening for SARS-Cov-2 in women admitted for delivery* 24

Comment: Dr. Esteban Díaz

- *Commentary on the First Argentine Congress of Clinical Embryology* 26

Comments: Dr. Ignacio A. Moreno

### NOVEL ARTICLE

- *Physical activity and sedentary time in relation to semen quality in healthy men screened as potential sperm donors* 27
- *Impact of circadian disruption on female mice reproductive function* 28

## 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; Comentarios bibliográficos; Casos clínicos (en estas cuatro 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 extensión máxima de 30 páginas.

Los autores deberán enviar una versión electrónica al miembro del Comité Editorial que lo solicitó (artículos por Invitación) o a SAEGRE: administracion@saegre.org.ar.

### 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; Comentarios bibliográficos; 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@lifeliveuven.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 a 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 "Vancouver", tal como 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, 2<sup>nd</sup> 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.

### Abreviaturas y símbolos

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

### Tablas, ilustraciones, epígrafes y permisos

#### • Tablas

Deberán tipearse a doble espacio en páginas separadas y deberán ser numeradas en números arábigos en el orden en 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 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. Las figuras y/o tablas tomadas de otras fuentes también requieren citar la fuente e incluir el permiso de la editorial que posea los derechos de autor.

# Vitamina D y obesidad en el síndrome del ovario poliquístico: una estrecha relación

## Vitamin D and obesity in Polycystic Ovary Syndrome: a close relationship

Patricia Maidana<sup>1,2,3</sup>, Eugenia Lamas-Majek<sup>4</sup>, Analy Fritzer<sup>1</sup>, María Gabriela Ropelato<sup>1</sup>, Diego González<sup>1,2</sup>, Mónica Rosales<sup>1,2</sup>, Carolina Millito<sup>4</sup>, María Yarade<sup>4</sup>, Susana Mallea-Gil<sup>5</sup>, Carolina Ballarino<sup>5</sup>, Bibiana Fabre<sup>1,2</sup>, Gladys Fernández<sup>4</sup> y Viviana Mesch<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cátedra de Bioquímica Clínica I, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Laboratorio Rossi, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> División Ginecología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Central, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Viviana Mesch

E-mail: vmesch@ffyba.uba.ar

Correspondencia: Junín 956, C1113AAD, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido: 11/5/2020 Aceptado: 26/5/2020

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

### Resumen

**Objetivo:** evaluar la relación entre la vitamina D y la obesidad en mujeres con síndrome del ovario poliquístico.

**Métodos:** en 83 mujeres con síndrome del ovario poliquístico (19-37 años) y 58 controles sanas (22-45 años), se calculó el índice de masa corporal, se midió la circunferencia de la cintura y se determinaron la 25-hidroxivitamina D, la proteína C-reactiva ultrasensible, los triglicéridos y el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (colesterol-HDL). En un subgrupo de 27 pacientes se determinó la leptina. Se calculó el índice triglicéridos/colesterol-HDL y el producto de acumulación lipídica como indicadores de insulinoresistencia y riesgo metabólico. Análisis estadístico: se realizó mediante el programa SPSS 22.

**Resultados:** el grupo con síndrome del ovario poliquístico presentó niveles significativamente mayores de índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, triglicéridos/colesterol-HDL, producto de acumulación lipídica y proteína C-reactiva ultrasensible que los controles, mientras que los de 25-hidroxivitamina D fueron menores. Un análisis de regresión logística binaria mostró que al corregir por índice de masa corporal y circunferencia de la cintura, las diferencias en el índice triglicéridos/colesterol-HDL entre los grupos continuaron siendo significativas, pero se perdieron para la 25-hidroxivitamina D, el producto de la acumulación lipídica y la proteína C-reactiva ultrasensible. La 25-hidroxivitamina D se asoció negativamente con el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, el índice triglicéridos/colesterol-HDL, el producto de acumulación lipídica y la proteína C-reactiva ultrasensible y mostró una tendencia a correlacionarse con la leptina. Sin embargo, considerando solo a las pacientes con sobrepeso y obesas, esta correlación resultó significativa.

**Conclusiones:** si bien la vitamina D en el grupo de pacientes con síndrome del ovario poliquístico fue menor

### Abstract

**Objective:** to evaluate the relationship between vitamin D and obesity in Polycystic Ovary Syndrome.

**Methods:** in 83 Polycystic Ovary Syndrome women (19-37 years) and 58 healthy controls (22-45 years), body mass index was calculated; waist circumference was measured and 25 hydroxy vitamin D, high sensitive C-reactive protein, triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-cholesterol) were measured. In a subgroup of 27 patients, leptin levels were determined. Triglycerides/HDL-cholesterol index and the lipid accumulation product index were calculated, as secondary markers of insulin resistance and metabolic risk. Statistical analysis was performed through SPSS 22.

**Results:** the following parameters were higher in Polycystic Ovary Syndrome women than in controls: body mass index, waist circumference, triglycerides/HDL-cholesterol, lipid accumulation product and high sensitive C-reactive protein, while 25 hydroxy vitamin D was lower. After a logistic binary regression analysis, differences in triglycerides/HDL-cholesterol between groups were maintained when body mass index and waist circumference were considered but they were lost for 25 hydroxy vitamin D, lipid accumulation product and high sensitive C-reactive protein. 25 hydroxy vitamin D levels were negatively associated with body mass index, waist circumference, triglycerides/HDL-cholesterol, lipid accumulation product index and high sensitive C-reactive protein, and showed a tendency to correlate with leptin. However, considering only overweight and obese women, this correlation became significant.

**Conclusions:** although 25 hydroxy vitamin D levels were lower in Polycystic Ovary Syndrome women than in

que en los controles y se asoció negativamente con indicadores de insulinoresistencia, el hecho de que la diferencia en sus valores se pierda al corregir por el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura, sumado a la correlación con la leptina en las mujeres con sobrepeso y obesas, indica que la obesidad y la acumulación de grasa visceral serían los determinantes de las variaciones de vitamina D en ese síndrome.

**Palabras clave:** vitamina D, obesidad, leptina, síndrome del ovario poliquístico.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2020; Vol. XXVII Nº 1 Enero-junio de 2020: 1-6

*controls and negatively associated with insulin resistant markers, the fact that differences between groups were lost after correction by body mass index and waist circumference, in addition to the correlation found between 25 hydroxy vitamin D and leptin levels in overweight and obese women, indicates that obesity degree and abdominal fat distribution should be responsible for vitamin D variations in Polycystic Ovary Syndrome.*

**Key words:** vitamin D, obesity, leptin, Polycystic Ovary Syndrome.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2020; Vol. XXVII Nº 1 Enero-junio de 2020: 1-6

## INTRODUCCIÓN

El síndrome del ovario poliquístico es la causa más común de hiperandrogenismo, con una incidencia del 5-10% tanto en mujeres adultas como en adolescentes. Constituye un trastorno heterogéneo, endocrinometabólico y ha sido reconocido como la más frecuente de las endocrinopatías en las mujeres en edad reproductiva<sup>1</sup>. Su presencia conlleva un aumento del riesgo de complicaciones ginecológicas, como infertilidad, sangrado uterino disfuncional y cáncer de endometrio, así como metabólicas, entre ellas, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, además de hipertensión y enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>.

Entre las alteraciones metabólicas que pueden presentar las mujeres con el síndrome se describió la deficiencia de vitamina D, que podría estar relacionada con la patogenia de la insulinoresistencia en esta patología y con factores de riesgo metabólicos<sup>2,3</sup>. Más aún, algunos autores encuentran que la suplementación con vitamina D en pacientes deficientes con síndrome del ovario poliquístico mejora el perfil metabólico, aunque los datos en la bibliografía en este sentido son controvertidos<sup>4,5</sup>. Más allá de su clásico papel en el metabolismo óseo, hoy se describen acciones de la vitamina D en múltiples tejidos y se la relaciona con diversas patologías. Sus receptores son ubicuos y pueden encontrarse en tejido adiposo, músculo cardíaco y esquelético, células beta del páncreas<sup>6</sup>, así como en el ovario y en el tracto genital masculino<sup>7</sup>. En el ovario se han encontrado tanto en el núcleo como en el citoplasma de las células de la granulosa, lo que sugiere una participación de la vitamina D en los procesos reproductivos femeninos<sup>8</sup>.

Numerosos estudios han mostrado también asociaciones inversas entre la vitamina D y los marcadores de inflamación<sup>9,10</sup>. Dado que la vitamina D tiene un efecto modulador en el sistema

inmune, la hipovitaminosis D podría inducir una mayor respuesta inflamatoria<sup>11</sup>. El síndrome del ovario poliquístico se considera un estado de inflamación crónica de bajo grado, que se caracteriza por el incremento en la circulación de moléculas como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la interleuquina 6, la interleuquina 1, la proteína C-reactiva, entre otras, que actúan directa o indirectamente como mediadores de inflamación sistémica. Se propone que este estado de inflamación crónica de bajo grado podría ser el nexo entre la presencia de esta patología y sus complicaciones a largo plazo, como la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular<sup>12</sup>. Sin embargo, son muy escasas las publicaciones en las que se evalúa la asociación entre la vitamina D y los marcadores de inflamación en el síndrome del ovario poliquístico.

Se postula que la asociación entre la vitamina D y los factores de riesgo cardiometabólico, entre los que se encuentran los marcadores de inflamación, es mediada por el grado de adiposidad<sup>13</sup>. En los sujetos obesos, se encuentran niveles disminuidos de vitamina D, lo que reflejaría, tal vez, un efecto de dilución y no necesariamente indicaría que sus depósitos sean inadecuados<sup>14</sup>. El tejido adiposo ha sido identificado como el sitio principal de almacenamiento de la vitamina D. Asimismo, se describió que la vitamina D regula los niveles de leptina<sup>15,16</sup> y adiponectina<sup>17,18</sup>. Respecto del síndrome del ovario poliquístico, en la bibliografía no hay demasiadas evidencias en cuanto a la relación entre los niveles de vitamina D y la expresión de leptina y/o adiponectina en las mujeres con esta patología.

Con base en las consideraciones anteriores, el objetivo de este trabajo fue evaluar la relación entre los niveles de vitamina D y el grado de adiposidad en mujeres adultas con síndrome del ovario poliquístico.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 83 mujeres de 19 a 37 años con diagnóstico de síndrome del ovario poliquístico según los criterios de Rotterdam, reclutadas en la División Ginecología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires y en el Servicio de Endocrinología del Hospital Militar Central, Buenos Aires, Argentina.

Criterios de exclusión: embarazo, tratamiento con anticonceptivos orales, terapia hormonal de reemplazo, corticosteroides o fármacos que modificaran el metabolismo lipídico en los 3 meses anteriores al ingreso en el estudio. Las mujeres con diabetes, enfermedad renal, hepática o tiroidea; tumores hormonodependientes; sangrado vaginal de etiología desconocida o enfermedad cardiovascular también fueron excluidas. En ningún caso el consumo de alcohol superó los 10 g/día y ninguna era fumadora.

Asimismo, reclutamos un grupo de control de 58 mujeres sanas con ciclos regulares (22 a 45 años), sin hiperandrogenemia o hirsutismo ni tratamiento farmacológico. Todas las participantes brindaron su consentimiento informado y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas José de San Martín y por el Comité de Ética del Hospital Militar Central.

### Medidas biométricas

En todas las participantes se calculó el índice de masa corporal y se midió la circunferencia de la cintura como indicador de obesidad abdominal.

### Estudios bioquímicos

A las mujeres con ciclos menstruales conservados se les extrajo sangre entre los días 3 y 5 del ciclo, mientras que a aquellas que se encontraban en amenorrea se les realizó una extracción al azar. Todos los parámetros fueron evaluados en la sangre obtenida luego de 12 horas de ayuno y se efectuaron las siguientes determinaciones: triglicéridos y colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (colesterol-HDL) por método enzimático colorimétrico (Roche Diagnostic Corporation, Indianápolis, EE. UU.) en Cobas 6000, Módulo 501, con un coeficiente de variación (CV) < 2% en todos los casos; 25-hidroxivitamina D por quimioluminiscencia directa (Advia Centaur® XP), CV total menor de 11,9% y límite de cuantificación 4,2 ng/ml, proteína C-reactiva ultrasensible por inmunoturbidimetría en autoanализador Cobas 6000 (Roche Diagnostic Corporation, Indianápolis,

EE. UU.), sensibilidad analítica 0,3 mg/L, CV menor de 8,4%. En un subgrupo de 27 pacientes se determinó la leptina por ELISA (Diasource ImmunoAssays SA), CV menor de 13,3% y límite de detección 0,04 ng/ml. Para la 25-hidroxivitamina D, proteína C-reactiva ultrasensible y leptina, las muestras séricas fueron almacenadas a  $-70^{\circ}\text{C}$ ; el colesterol-HDL y los triglicéridos se determinaron el mismo día de la extracción. Se calculó el índice triglicéridos/colesterol-HDL y el producto de acumulación lipídica, según la fórmula:  $[\text{cintura (cm)} - 58] \times \text{triglicéridos (mmol/l)}^{19}$  como indicadores de insulinoresistencia y riesgo metabólico.

### Análisis estadístico

Para evaluar las diferencias entre los grupos se utilizaron métodos paramétricos (prueba de la *t* de Student) o no paramétricos (prueba de Mann-Whitney), según la distribución de los datos. Se analizaron las correlaciones entre los parámetros mediante la prueba de Spearman y se implementó una regresión logística binaria. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron significativos. Se utilizaron los programas SPSS, versión 22 y GraphPad Prism 3.0.

## RESULTADOS

En comparación con el grupo de control, las mujeres con síndrome del ovario poliquístico mostraron mayor índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, índice de triglicéridos/colesterol-HDL, producto de acumulación lipídica y proteína C-reactiva ultrasensible (Tabla 1). En relación con el índice producto de acumulación lipídica, la mediana en el grupo de estudio fue mayor de 34,5, el valor de corte establecido por Wiltgen et al.<sup>20</sup> para identificar a los individuos insulinoresistentes con sensibilidad y especificidad adecuadas. Por el contrario, los niveles de 25-hidroxivitamina D fueron menores en las pacientes que en los controles (véase *Tabla 1*).

Considerando que un porcentaje importante de las mujeres con síndrome del ovario poliquístico tenían sobrepeso u obesidad, realizamos un análisis de regresión logística binaria para evaluar si las diferencias halladas en los parámetros estudiados son atribuibles al síndrome en sí mismo o a las diferencias en el peso corporal y la distribución de la grasa. Solo los niveles del índice triglicéridos/colesterol-HDL continuaron siendo significativamente diferentes entre los grupos

luego de ajustar por el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura ( $p = 0,049$ ; RR = 1,675; IC 95%: 1,003 a 2,798), pero esta corrección mostró que las diferencias en 25-hidroxivitamina D, producto de la acumulación lipídica y proteína C-reactiva se perdieron al considerar la influencia del peso corporal y la adiposidad visceral ( $p = 0,704$ ; RR = 0,986; IC 95%: 0,917-1,060;  $p = 0,145$ ; RR = 1,022; IC 95%: 1,993 a 1,052;  $p = 0,392$ ; RR = 1,084; IC 95%: 0,901-1,305, respectivamente).

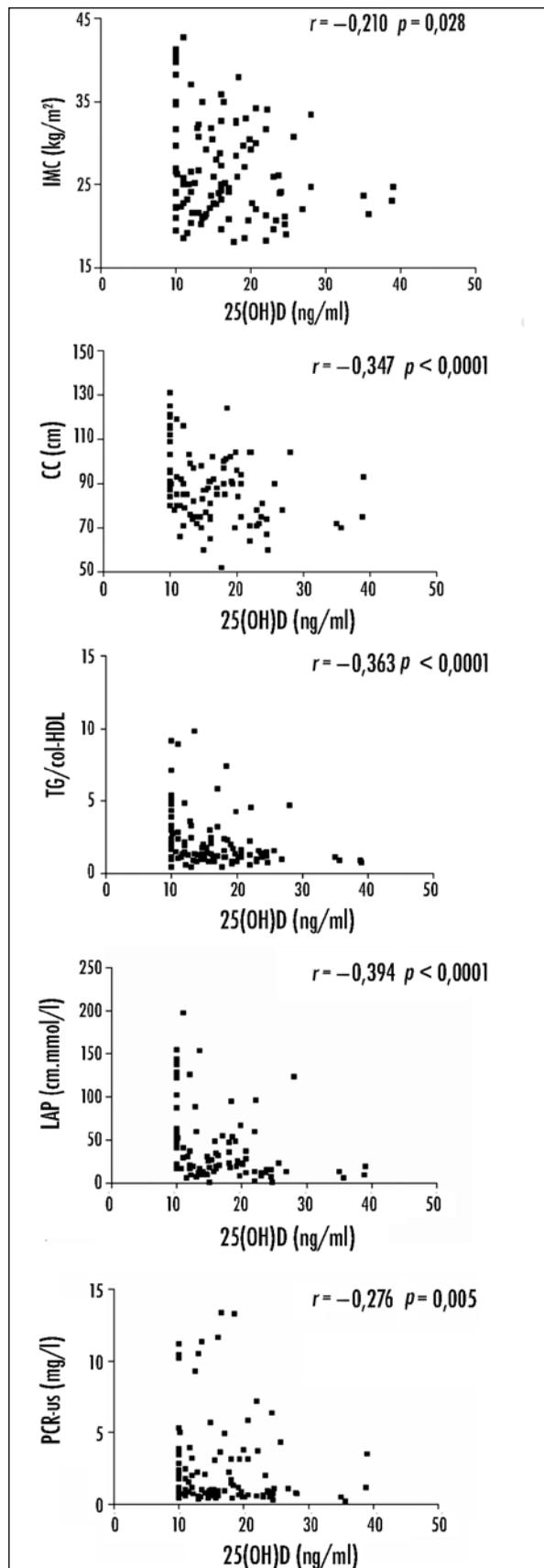
Las concentraciones de leptina en las mujeres con síndrome del ovario poliquístico fueron:  $15,6 \pm 9,3$ ;  $26,4 \pm 7,0$  y  $35,6 \pm 16,1$  ng/ml en las pacientes con peso normal, con sobrepeso y obesas, respectivamente.

Los niveles de 25-hidroxivitamina D se asociaron negativamente con el índice de masa corporal ( $r = -0,210$ ;  $p = 0,028$ ), la circunferencia de la cintura ( $r = -0,347$ ;  $p < 0,0001$ ), el índice triglicéridos/colesterol-HDL ( $r = -0,363$ ;  $p < 0,0001$ ), el producto de acumulación lipídica ( $r = -0,394$ ;  $p < 0,0001$ ) y la proteína C-reactiva ultrasensible ( $r = -0,276$ ;  $p = 0,005$ ) (Figura 1), mientras que mostraron una tendencia a correlacionarse con la leptina ( $r = -0,380$ ;  $p = 0,051$ ). Sin embargo, al considerar solo a las pacientes con sobrepeso y obesas, los niveles de 25-hidroxivitamina D se asociaron negativa y significativamente con los niveles de leptina ( $r = -0,568$ ;  $p = 0,011$ ).

	Síndrome del ovario poliquístico	Controles	P
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,3 (18,6-48,2)	22,4 (17,9-37,4)	< 0,0001
CC (cm)	95 ± 16	80 ± 11	< 0,0001
25(OH)D (ng/ml)	14,5 (10,0-39,0)	17,7 (10,0-38,8)	0,005
TG/col-HDL	2,13 (0,75-9,86)	1,29 (0,45-4,04)	< 0,0001
LAP (cm.mmol/L)	47,9 (1,1-198,2)	17,1 (3,2-93,4)	< 0,0001
PCR-us (mg/L)	2,01 (0,37-13,39)	0,93 (0,27-9,3)	< 0,0001
Leptina (ng/ml)	28,2 ± 16,0	-	-

**Tabla 1:** Parámetros antropométricos, niveles de 25-hidroxivitamina D, indicadores de insulinoresistencia y leptina en pacientes con síndrome del ovario poliquístico.

Resultados expresados como mediana (rango) o media ± DE, de acuerdo con su distribución. IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de la cintura; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; TG/col-HDL: índice triglicéridos/colesterol-HDL; LAP: producto de acumulación lipídica; PCR-us: proteína C-reactiva ultrasensible.



**Figura 1:** Correlaciones entre la 25(OH)D y diferentes parámetros. 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de la cintura; TG/col-HDL: índice triglicéridos/colesterol-HDL; LAP: producto de acumulación lipídica; PCR-us: proteína C-reactiva ultrasensible.

## DISCUSIÓN

En este estudio analizamos la relación entre los niveles de vitamina D y el grado de adiposidad, representado por el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura y parámetros directamente relacionados con la obesidad, como los indicadores de insulinoresistencia y un marcador de inflamación como la proteína C-reactiva.

Al igual que otros autores, encontramos niveles de vitamina D menores en las pacientes con síndrome del ovario poliquístico que en los controles. Sin embargo, la regresión logística binaria nos mostró que las diferencias en los niveles de la vitamina D entre los grupos se atribuyen al índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura. Los estudios recientes demostraron que tanto el receptor de vitamina D como las enzimas responsables de su metabolización se expresan en los adipocitos y que la vitamina D regula la adipogénesis y la apoptosis de los adipocitos<sup>21</sup>. La disminución de la vitamina D en la obesidad se relacionaría también con factores del estilo de vida: las personas obesas participarían en menos actividades al aire libre y se expondrían menos al sol que las delgadas<sup>21</sup>.

Además, se describe una menor expresión de las enzimas activantes de la vitamina D, 25-hidroxilasa CYP2J2 y 1 $\alpha$ -hidroxilasa CYP27B1, en el tejido adiposo subcutáneo en las mujeres obesas en comparación con las delgadas<sup>22</sup>. En particular, en las mujeres con síndrome del ovario poliquístico, la bibliografía es controvertida en cuanto a la influencia del índice de masa corporal en la relación entre los niveles de vitamina D y los factores de riesgo cardiovascular. En este sentido, algunos autores encuentran una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la sensibilidad a la insulina, independiente de la obesidad<sup>23</sup>, mientras que otros describen una asociación inversa entre los niveles de 25-hidroxivitamina D y de insulinoresistencia, dependiente del índice de masa corporal<sup>24</sup>. Wang et al.<sup>25</sup>, en una publicación reciente, refieren haber encontrado niveles significativamente más bajos de 25-hidroxivitamina D y mayor prevalencia de deficiencia de esta en las mujeres con síndrome del ovario poliquístico obesas o insulinoresistentes, en comparación con aquellas sin estas características.

Con respecto a la influencia de la obesidad en los indicadores de insulinoresistencia, en nuestro estudio solo las diferencias en el índice triglicéridos/colesterol-HDL entre pacientes y controles fue independiente del índice de masa corporal, no así el producto de acumulación lipídica, cuyas diferen-

cias se perdieron luego de la corrección. Esto era esperable, dado que la circunferencia de la cintura está incluida en el cálculo de este índice. El peso corporal y la obesidad abdominal resultaron también ser los determinantes de las diferencias en los niveles de proteína C-reactiva. Sin embargo, la correlación inversa entre la vitamina D y la proteína C-reactiva en nuestro grupo de pacientes está en concordancia con la idea de que el estado de inflamación crónica sería el nexo entre el síndrome del ovario poliquístico y las complicaciones metabólicas a largo plazo<sup>12</sup>. En relación con las pacientes suplementadas con vitamina D, algunos autores encuentran mejoría del perfil proinflamatorio<sup>26</sup>, mientras que otros no avalan su uso con este propósito<sup>27</sup>.

Diversas publicaciones describen niveles elevados de leptina en las pacientes con síndrome del ovario poliquístico<sup>28,29</sup>. En nuestro estudio, en las mujeres con el síndrome los niveles fueron acordes con el índice de masa corporal y en aquellas con sobrepeso u obesas se correlacionaron inversamente con la vitamina D. Son interesantes los hallazgos de Nobre et al.<sup>30</sup>, quienes sostienen que las altas concentraciones intracelulares de leptina perjudican el efecto de la vitamina D en el adipocito, que consiste en inhibir su proliferación. La leptina puede actuar en la conversión de 25-hidroxivitamina D en 1,25 dihidroxivitamina D, su forma más activa, inhibiendo la 1 $\alpha$ -hidroxilasa CYP27B1 en el tejido adiposo<sup>31</sup>, además de ejercer esta acción también a nivel renal<sup>32</sup>. Nobre et al.<sup>30</sup> concluyen que la obesidad, a través de la hiperleptinemia, podría impedir la acción antiproliferativa de la 1,25-dihidroxivitamina D sobre los adipocitos, ya que la incubación conjunta de leptina y vitamina D neutraliza el efecto antiadipogénico de esta última.

En conclusión, si bien los niveles de vitamina D en las pacientes con síndrome del ovario poliquístico fueron menores que en el grupo de control y se asociaron negativamente con indicadores de insulinoresistencia, el hecho de que la diferencia en sus valores se pierda al corregir por el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura, sumado a la correlación con la leptina en las pacientes con sobrepeso y obesas, indica que el grado de obesidad y la acumulación de la grasa visceral serían los determinantes de las variaciones de la vitamina D en nuestro grupo de pacientes con síndrome del ovario poliquístico.

El presente trabajo fue realizado con fondos otorgados por la Universidad de Buenos Aires (subsidio UBACYT-IC 20720170100018).

## REFERENCIAS

- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88.
- Patra SK, Nasrat H, Goswami B, Jain A. Vitamin D as a predictor of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2012;6:146-9.
- Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011;60:1475-81.
- Jia XZ, Wang YM, Zhang N, Guo LN, Zhen XL, Li H, et al. Effect of vitamin D on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:1791-802.
- Joham AE, Teede HJ, Cassar S, Stepto NK, Strauss BJ, Harrison CL, et al. Vitamin D in polycystic ovary syndrome: Relationship to obesity and insulin resistance. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:110-8.
- Osei K. 25-OH vitamin D: is it the universal panacea for metabolic syndrome and type 2 diabetes? *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4220-2.
- Jerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2012;166:765-78.
- Shahrokhi SZ, Ghaffari F, Kazerouni F. Role of vitamin D in female reproduction. *Clin Chim Acta* 2016;455:33-8.
- Garbossa SG, Folli F. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:243-58.
- Alfieri DF, Lehmann MF, Oliveira SR, Flauzino T, Delongui F, De Araújo MC, et al. Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome. *Metab Brain Dis* 2017;32:493-502.
- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
- Repaci A, Gambiner A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011;335:30-41.
- Mousa A, Naderpoor N, de Courten MPJ, Scragg R, De Courten B. 25-hydroxyvitamin D is associated with adiposity and cardiometabolic risk factors in a predominantly vitamin D-deficient and overweight/obese but otherwise healthy cohort. *Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:258-64.
- Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24:389-94.
- Kong J, Chen Y, Zhu G, Zhao Q, Li YC. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> upregulates leptin expression in mouse adipose tissue. *J Endocrinol* 2013;216:265-71.
- Kaneko I, Sabir MS, Dussik CM, Whitfield GK, Karrys A, Hsieh J-C, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: Implication for behavioral influences of vitamin D. *FASEB J* 2015;29:4023-35.
- Walker GE, Ricotti R, Roccio M, Moia S, Bellone S, Prodam F, et al. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. *PLoS ONE* 2014;9(1):e83685. DOI:10.1371/journal.pone.0083685.
- Neyestani TR, Nikooyeh B, Alavi-Majd H, Shariatzadeh N, Kalayi A, Tayebinejad N, et al. Improvement of vitamin D status via daily intake of fortified yogurt drink either with or without extra calcium ameliorates systemic inflammatory biomarkers, including adipokines, in the subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2005-11.
- Kahn HS. The 'lipid accumulation product' performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:26.
- Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009;24:1726-31.
- Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165 (Pt B):369-81.
- Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, Fisker S, Rask P, Rejnmark L, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue—the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes* 2013;37:651-7.
- Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011;60:1475-81.
- Krul-Poel YH, Snackey C, Louwers Y, Lips P, Lambalk CB, Laven JS, et al. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2013;169:853-65.
- Wang L, Lv S, Li F, Yu X, Bai E, Yang X. Vitamin D deficiency is associated with metabolic risk factors in women with Polycystic Ovary Syndrome: a cross-sectional study in Shaanxi China. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11: 171. doi: 10.3389/fendo.2020.00171. eCollection 2020.
- Salekzamani S, Babil AS, Mehralizadeh H, Jafarabadi MA, Ghezal A, Gargari BP. The effects of vitamin D supplementation on proatherogenic inflammatory markers and carotid intima media thickness in subjects with metabolic syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Endocrine* 2017;57:51-9.
- Agbalalah T, Hughes SF, Freeborn EJ, Mushtaq S. Impact of vitamin D supplementation on endothelial and inflammatory markers in adults: A systematic review. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:292-300.
- Rashid A, Ganie MA, Wani IA, Bhat GA, Shaheen F, Wani IA, et al. Differential impact of insulin sensitizers vs anti-androgen on serum leptin levels in Vitamin D replete PCOS women: a six month open labeled randomized study. *Horm Metab Res* 2020;52:89-94.
- Gözüküçük M, Yarci Gürsoy A, Destegül E, Taşkın S, Şatıroğlu H. Adiponectin and leptin levels in normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2020 May 4. pii: /j/hmbci.ahead-of-print/hmbci-2020-0016/hmbci-2020-0016.xml. doi: 10.1515/hmbci-2020-0016. [Epub ahead of print]
- Nobre JL, Lisboa PC, Carvalho JC, Martins MR, Vargas S, Barja-Fidalgo C, et al. Leptin blocks the inhibitory effect of vitamin D on adipogenesis and cell proliferation in 3T3-L1 adipocytes. *Gen Comp Endocrinol* 2018;266:1-8.
- Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471-8.
- Tsuji K, Maeda T, Kawane T, Matsunuma A, Horiuchi N. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> synthesis in leptin-deficient mice. *J Bone Miner Res* 2010;25:1711-23.

# Vesículas extracelulares placentarias: su potencial como biomarcadores de complicaciones gestacionales

## *Placental extracellular vesicles: their potential as biomarkers of gestational complications*

Brenda Lara, Fátima Merech, Daiana Vota, Guillermina Calo, Elizabeth Soczewski, Esteban Grasso, Claudia Pérez Leirós y Vanesa Hauk

CONICET, Universidad de Buenos Aires, Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Brenda Lara

E-mail: vchauk@qb.fcen.uba.ar

Correspondencia: Int. Güiraldes 2160, Ciudad Universitaria, Pab. 2, Q559, (1428) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido: 16/4/2020 Aceptado: 3/5/2020

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

### Resumen

Las vesículas extracelulares son importantes mediadores de la comunicación intercelular. Durante la gestación, diversos tipos celulares placentarios como no placentarios secretan vesículas extracelulares a la circulación. Se ha demostrado que las células trofoblásticas liberan permanentemente a la circulación materna vesículas extracelulares cargadas con diversas moléculas que modulan la función de las células trofoblásticas, inmunes y vasculares, entre otras.

Las complicaciones gestacionales que afectan la placentación, como la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y la preeclampsia (PE), son un problema de salud pública mundial, ya que son condiciones que contribuyen, en alto grado, a la morbilidad materna y neonatal.

Hasta ahora, no se dispone de pruebas clínicas que permitan anticipar el diagnóstico y/o proveer indicadores predictivos para identificar a las madres con mayor riesgo de desarrollar estas complicaciones. En los últimos años, se ha demostrado el potencial de las vesículas extracelulares y su contenido como potenciales biomarcadores de distintas patologías, por lo que su aplicación despierta especial interés en las complicaciones del embarazo.

**Palabras clave:** vesículas extracelulares, placenta, patologías gestacionales.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2020; Vol. XXVII N° 1 Enero-junio de 2020: 7-11

### Abstract

*Extracellular vesicles are significant mediators of cell-to-cell communication. During pregnancy, placental and non-placental cell types release extracellular vesicles into circulation. It has been demonstrated that trophoblast cells are continuously releasing vesicles loaded with factors modulating trophoblast, immune and vascular functions.*

*Gestational complications associated to impaired placentation, such as intrauterine growth restriction (IUGR) and preeclampsia (PE), are a global public health problem since they are major contributors to maternal and neonatal morbidity and mortality.*

*Currently, there are no clinical tests that allow early diagnosis and/or provide predictive markers to identify mothers at higher risk of developing these complications. The potential of extracellular vesicles and their content as biomarkers for different pathologies has been demonstrated. For this reason nowadays their application in gestational complications is of special interest.*

**Key words:** extracellular vesicles, placenta, gestational diseases.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2020; Vol. XXVII N° 1 Enero-junio de 2020: 7-11

### INTRODUCCIÓN

#### ¿Qué son las vesículas extracelulares?

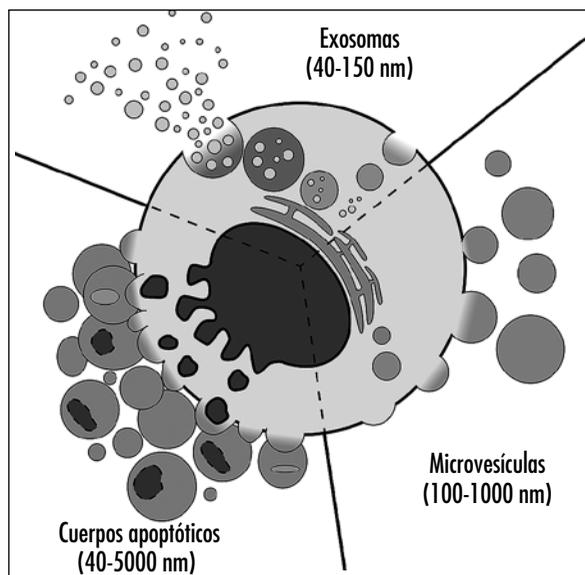
Las células pueden comunicarse con células vecinas o con células distantes a través de la liberación y secreción de vesículas extracelulares (VE). Las VE transportan subproductos metabólicos celulares que incluyen, entre otros, proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, reflejando el estado metabólico de la célula que las libera. De esta manera, las VE representan aspectos del estado biológico y funcional de la célula de origen<sup>1</sup>.

Las células pueden secretar diferentes tipos de VE, que han sido clasificadas según su origen subcelular<sup>2</sup>. Por un lado, se encuentran las microvesículas que se forman y liberan por evaginaciones de la membrana plasmática. Estas VE muestran una amplia gama de tamaños (100-1000 nm de diámetro). Por otro lado, se encuentran los exosomas, que tienen 40-150 nm de diámetro, se originan de vías endosomales y son secretados al espacio extracelular<sup>3</sup>. Por último, los cuerpos apoptóticos son VE producidas

a partir de células en proceso de apoptosis, que presentan una gran heterogeneidad en forma y tamaño (40 - > 5000 nm) (Figura 1).

Las VE se encuentran presentes en distintos líquidos biológicos, como suero, plasma, orina, bilis, saliva, leche, líquido cefalorraquídeo y semen, entre otros<sup>4</sup>. Estas pueden interactuar con la célula *target* de distintas maneras. Las VE presentan moléculas de membrana que activan vías de señalización mediante una interacción ligando-receptor afectando las funciones de la célula *target*. Por otro lado, pueden ser internalizadas mediante endocitosis y/o fagocitosis o, incluso, fusionarse con la membrana celular y liberar su contenido específico a las células *target*. Así, modifican el estado fisiológico de la célula receptora y son capaces de regular múltiples procesos fisiopatológicos.

En este sentido, las VE pueden regular la respuesta inmune, la angiogénesis, la proliferación celular y la reparación tisular, entre otros procesos con implicaciones tanto fisiológicas como patológicas. La posibilidad de analizar los perfiles de VE abre un camino prometedor en la identificación de potenciales biomarcadores.



**Figura 1:** Clasificación de las vesículas extracelulares según su origen subcelular. Las microvesículas se forman por evaginaciones de la membrana plasmática. Los exosomas se originan de vías endosomales y son secretados al espacio extracelular. Los cuerpos apoptóticos se generan a partir de células en proceso de apoptosis.

### Nomenclatura utilizada en la literatura

Cabe aclarar que en diversos artículos de investigación se utiliza el término exosomas para designar a las VE. Actualmente se sabe que los

protocolos de purificación más utilizados (ultra-centrifugación diferencial, filtración por poros de 220 nm)<sup>5</sup> y distintos *kits* comerciales aíslan vesículas extracelulares pequeñas enriquecidas en exosomas, pero no aíslan exosomas de manera exclusiva. El término *exosoma* suele referirse a una población mixta de VE pequeñas, cuyo origen intracelular no está demostrado. Por lo tanto, aquí se utilizará el término VE cuando los artículos no tengan en cuenta el tamaño de estas o el de VE pequeñas cuando el método de purificación selecciona vesículas menores de 200 nm (con independencia de la nomenclatura utilizada en el artículo referido).

### Papel de las vesículas extracelulares durante la constitución de la interfase materno-placentaria

Durante la constitución de la interfase materno-placentaria, las células trofoblásticas (Tb) adquieren perfiles funcionales y fenotípicos con capacidad de proliferar, diferenciarse en fenotipos que migran e invaden el estroma decidual, formar sincios y participar en la transformación vascular y en el transporte de nutrientes al feto<sup>6</sup>. Estos procesos requieren un fino control por factores maternos y fetales para mantener la homeostasis tisular y regular la respuesta inflamatoria posimplantación, lo que asegura un adecuado crecimiento fetal.

Existen evidencias que apuntan a un papel central de las VE placentarias, caracterizadas por la presencia de la proteína fosfatasa alcalina de placenta (PLAP), como orquestadoras de la placentación<sup>7</sup>. Las VE placentarias se detectan en el plasma desde la semana 6 de gestación y aumentan su concentración a lo largo de todo el embarazo<sup>8</sup>. Utilizando diversos modelos *in vitro* con líneas celulares trofoblásticas y *ex vivo* con muestras de placenta humana, se ha demostrado que VE liberadas por células citotrofoblásticas inducen la invasión de células trofoblásticas extravelosas<sup>9</sup>, inducen la migración endotelial y de VE pequeñas secretadas por células trofoblásticas extravelosas y promueven la migración de células musculares (VSMC), lo que sugiere su participación en la remodelación de las arterias espiraladas maternas<sup>10</sup>.

La composición y liberación de VE está regulada por el microambiente. Se ha demostrado que la cantidad de VE liberadas por células Tb depende inversamente de la concentración de oxígeno<sup>9</sup> y específicamente en condiciones de hipoxia se incrementa la cantidad de VE pequeñas liberadas

por células Tb<sup>11</sup>. Hace poco se ha informado que estas VE pequeñas liberadas en condiciones de hipoxia presentan un contenido proteico que involucra principalmente a vías inflamatorias e inducen la liberación de GM-CSF, IL-6, IL-8 y VEGF en células endoteliales<sup>12</sup>. Más aún, estas VE derivadas de células Tb expuestas a condiciones de hipoxia son capaces de activar e inducir la liberación de las citoquinas inflamatorias IL-6 y TNF- $\alpha$  en células mononucleares totales<sup>13</sup>. Por otro lado, las altas concentraciones de glucosa también inducen un aumento en la liberación de exosomas tanto en condiciones de normoxia (8% O<sub>2</sub>) como de hipoxia (1% O<sub>2</sub>) en cultivos primarios de células Tb del primer trimestre<sup>14</sup>.

### **Papel de las vesículas extracelulares trofoblásticas en la modulación de la respuesta inflamatoria**

Numerosas evidencias sostienen que las células trofoblásticas regulan el perfil funcional de las poblaciones de leucocitos presentes en las distintas interfases materno-placentarias y que esta regulación es clave en el mantenimiento de la homeostasis<sup>15-17</sup>. Por su parte, diversos estudios han puesto de manifiesto el papel de las VE como moduladoras de la respuesta inflamatoria<sup>7</sup>.

Entre las principales células inmunes que intervienen en la regulación de la respuesta inflamatoria se señala a los linfocitos T CD4+ reguladores (Treg) y a los macrófagos activados en un perfil alternativo. En las embarazadas, la subpoblación de Treg naturales se expande en el compartimiento sanguíneo en el segundo trimestre<sup>18-19</sup> y se generan células Treg inducidas contra antígenos inherentes a la gestación<sup>20</sup>. En este sentido, VE pequeñas expresan TGF- $\beta$  y PD-L1, que están involucrados en el *priming* o condicionamiento hacia Treg<sup>21</sup>. Más aún, recientemente se ha demostrado que VE derivadas de células Tb mediante la proteína chaperona HSPE1 son orquestadoras de la diferenciación de células Treg<sup>22</sup>. Por otro lado, se informó que VE pequeñas presentan en la superficie las moléculas FasL y TRAIL. Ambas moléculas cumplen una función importante en la inducción de la apoptosis en células mononucleares totales activadas<sup>23</sup>. Además, VE trofoblásticas presentan la molécula sintitina-1, que reduce la secreción de las citoquinas inflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  por parte de las células mononucleares totales. Además, las células trofoblásticas, mediante la liberación de VE, inhiben las respuestas citotóxicas de las células NK.

Esto se debe a que las VE contienen los ligandos del receptor NKG2D, MIC y ULBP1-5, lo que induce una disminución en los niveles del receptor NKG2D en las células NK, como también en las células T CD8 (+) y T $\gamma\delta$ <sup>24</sup>. Asimismo, se ha informado que células Tb desactivan a los neutrófilos y promueven su apoptosis<sup>25</sup>. Sobre esta base, vale comentar lo observado por Nadkarni y colaboradores acerca de que a través de la transferencia de proteínas presentes en VE liberadas por los neutrófilos apoptóticos, estos promueven la inducción de células Treg<sup>26</sup>.

### **Vesículas extracelulares en complicaciones de la gestación**

Las complicaciones gestacionales que se asocian con insuficiencia placentaria, como la preeclampsia (PE) y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), contribuyen en alta proporción a la morbimortalidad materna y neonatal<sup>6,27,28</sup>. Se estima que la prevalencia de PE es de 3-5%<sup>29</sup> y la de RCIU, de 8-9%<sup>30</sup>. Hasta ahora, el diagnóstico de PE se basa en la aparición de hipertensión y proteinuria a partir de la semana 20 en mujeres previamente normotensas<sup>31</sup>. Las pruebas clínicas disponibles no son suficientemente específicas para anticipar el diagnóstico y/o proveer indicadores predictivos para identificar a las madres con mayor riesgo de desarrollar estas complicaciones. Se han propuesto combinaciones de estudios diagnósticos en el primer trimestre, pero aún no alcanzan la sensibilidad y la especificidad requeridas. De esta manera, la identificación de biomarcadores moleculares surge como una herramienta alternativa con utilidad clínica para predecir y anticipar el curso de la enfermedad.

Por otro lado, el 6-8% de los embarazos son diagnosticados con diabetes gestacional, que en sí misma es un factor de riesgo para la preeclampsia, así como el parto prematuro y el parto de bebés grandes para la edad gestacional.

Como se mencionó, las células trofoblásticas liberan permanentemente a la circulación materna VE cargadas con diversas moléculas<sup>32</sup>. Así, la cuantificación de la concentración y la identificación del contenido específico de VE en condiciones patológicas que alteran la placentación se proponen como una novedosa fuente de biomarcadores para la detección temprana de complicaciones gestacionales.

En este sentido, las pacientes con complicaciones gestacionales como diabetes gestacional o preeclampsia (PE) presentan un incremento en

la concentración de exosomas totales como específicos de placenta PLAP<sup>+</sup><sup>32</sup>. Sin embargo, en los estudios prospectivos se ha demostrado que el número de VE placentarias circulantes, por sí solo, no parece tener un valor predictivo. Es probable que los cambios cualitativos en la carga de VE placentarias puedan ser más importantes que las diferencias cuantitativas tanto para la patogenia como para la predicción de complicaciones gestacionales. En línea con esto, las VE PLAP<sup>+</sup> de mujeres con PE presentan un aumento en los niveles de sFlt-1 y endoglin, ambos factores antiangiogénicos asociados al desarrollo de PE<sup>33</sup>. Más aún, la administración de VE plasmáticas de pacientes con PE causa disfunción vascular en hembras de ratón preñadas<sup>33</sup>.

De igual modo, VE pequeñas aisladas de mujeres con diabetes gestacional aumentan significativamente la liberación de citoquinas proinflamatorias (GM-CSF, IL-4, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) por las células endoteliales<sup>34</sup> y no logran promover la secreción de insulina. De hecho, al estudiar el contenido de miRNA de VE de embarazadas con diabetes gestacional respecto de los controles, se informó un aumento en 10 miRNA asociados principalmente a proliferación y diferenciación trofoblástica, regulación de la secreción de insulina y transporte de glucosa<sup>35</sup>.

Por último, cabe destacar que en los últimos años se ha propuesto el fluido gingival crevicular (GCF, del inglés *gingival crevicular fluid*) como fuente para evaluar los biomarcadores. El GCF es un exudado sérico originado en el surco gingival por la inflamación de los tejidos periodontales que resulta de gran interés ya que, por un lado, contiene factores y marcadores sistémicos asociados a la gestación como sFlt-1, VEGF, entre otros<sup>36</sup> y, por otro lado, es una muestra cuyo método de obtención no es invasivo. Un análisis proteómico de GCF ha demostrado que la mayoría de las proteínas de este fluido oral derivan de vesículas extracelulares<sup>37</sup>. En los estudios preliminares obtenidos en colaboración con investigadores de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires, hemos demostrado que el GCF de mujeres embarazadas de 16-20 semanas de gestación afecta tanto la funcionalidad de las células trofoblásticas como la interacción inmune-trofoblástica<sup>38</sup>. Recientemente, Monteiro y colaboradores han reportado que las pacientes embarazadas de 11-14 semanas de gestación que más tarde desarrollan diabetes gestacional presentan un incremento en la concentración de VE

totales y que las embarazadas con diagnóstico de PE presentan un incremento en la concentración de exosomas en el GCF en el tercer trimestre<sup>36</sup>. Sin embargo, hasta ahora no hay caracterización de exosomas PLAP<sup>+</sup> en el GCF de pacientes embarazadas en el primer trimestre.

## CONCLUSIONES

Las VE tienen la capacidad de transferir información a las células *target* y afectar su funcionalidad. Numerosas evidencias muestran que las pacientes con complicaciones gestacionales con alteraciones en la placentación, como PE o RCIU, presentan un incremento en la concentración de VE totales como específicas de placenta PLAP<sup>+</sup> como también diferencias en el contenido de estas. Por lo tanto, la posibilidad de analizar los perfiles de VE abre un camino prometedor en la identificación de potenciales biomarcadores. Para ello, es de gran importancia mejorar los métodos de purificación a fin de obtener poblaciones puras de los distintos tipos de VE y, así, comprender los mecanismos por los cuales regulan las distintas funciones.

## REFERENCIAS

1. Yáñez-Mó M, Siljander PRM, Andreu Z, Zavec AB, Borràs FE, Buzas EI, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles* 2015;4(2015):1-60.
2. Tkach M, Théry C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go. *Cell* 2016;164(6):1226-32.
3. Mitchell MD, Peiris HN, Kobayashi M, Koh YQ, Duncombe G, Illanes SE, et al. Placental exosomes in normal and complicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet] 2015;213(4):S173-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.001>.
4. El Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, Wood MJA. Extracellular vesicles: Biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2013;12(5):347-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3978>
5. Théry C, Amigorena S, Raposo G, Clayton A. Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids. *Curr Protoc Cell Biol* 2006;30(1):3.22.1-3.22.29.
6. Huppertz B, Weiss G, Moser G. Trophoblast invasion and oxygenation of the placenta: measurements versus presumptions. *J Reprod Immunol* 2014;101:74-9.
7. Nair S, Salomon C. Extracellular vesicles and their immunomodulatory functions in pregnancy. *Semin Immunopathol* 2018;40(5):425-37.
8. Sarker S, Scholz-Romero K, Perez A, Illanes SE, Mitchell MD, Rice GE, et al. Placenta-derived exosomes continuously increase in maternal circulation over the first trimester of pregnancy. *J Transl Med* 2014;12(1):1-19.
9. Salomon C, Kobayashi M, Ashman K, Sobrevia L, Mitchell MD, Rice GE. Hypoxia-induced changes in the bioactivity of cytotrophoblast-derived exosomes. *PLoS One* 2013;8(11).

10. Salomon C, Sarah Y, Scholz-Romero K, Kobayashi M, Vaswani K, Kvaskoff D, et al. Extravillous trophoblast cells-derived exosomes promote vascular smooth muscle cell migration. *Front Pharmacol* 2014;5:1-13.
11. Truong G, Guanzon D, Kinhal V, Elfeky O, Lai A, Longo S, et al. Oxygen tension regulates the miRNA profile and bioactivity of exosomes released from extravillous trophoblast cells-Liquid biopsies for monitoring complications of pregnancy. *PLoS One* 2017;12(3):1-27.
12. Dutta S1, Lai A1, Scholz-Romero K1,2, Shiddiky MJA3, Yamachi Y4, Mishra JS5, Rice GE1, Hyett J6, Kumar S5, Salomon C1 2. Hypoxia-induced small extracellular vesicle proteins regulate proinflammatory cytokines and systemic blood pressure in pregnant rats. *Clin Sci [Internet]* 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.1042/CS20191155>.
13. Lee SM, Romero R, Lee YJ, Park IS, Park CW, Yoon BH. Systemic inflammatory stimulation by microparticles derived from hypoxic trophoblast as a model for inflammatory response in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(4):337.e1-337.e8.
14. Rice GE, Scholz-Romero K, Sweeney E, Peiris H, Kobayashi M, Duncombe G, et al. The effect of glucose on the release and bioactivity of exosomes from first trimester trophoblast cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(10):E1280-8.
15. Hauk V, Azzam S, Calo G, Gallino L, Papparini D, Franchi A, et al. Vasoactive intestinal peptide induces an immunosuppressant microenvironment in the maternal-fetal interface of non-obese diabetic mice and improves early pregnancy outcome. *Am J Reprod Immunol* 2014;71(2):120-30.
16. Papparini DE, Choudhury RH, Vota DM, Karolczak-Bayatti M, Finn-Sell S, Grasso EN, et al. Vasoactive intestinal peptide shapes first-trimester placenta trophoblast, vascular, and immune cell cooperation. *Br J Pharmacol* 2019;176(7):964-80.
17. Hauk V, Vota D, Gallino L, Calo G, Papparini D, Merech F, et al. Trophoblast VIP deficiency entails immune homeostasis loss and adverse pregnancy outcome in mice. *FASEB J* 2019;33(2):1801-10.
18. Munoz-Suano A, Hamilton AB, Betz AG. Gimme shelter: the immune system during pregnancy. *Immunol Rev* 2011;241(1):20-38.
19. Gomez-Lopez N, Guilbert LJ, Olson DM. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy. *J Leukoc Biol* 2010;88(4):625-33.
20. Samstein RM, Josefowicz SZ, Arvey A, Treuting PM, Rudensky AY. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict. *Cell* 2012;150(1):29-38.
21. Mincheva-Nilsson L, Baranov V. Placenta-derived exosomes and syncytiotrophoblast microparticles and their role in human reproduction: immune modulation for pregnancy success. *Am J Reprod Immunol* 2014;72(5):440-57.
22. Kovács ÁF, Fekete N, Turiák L, Ács A, Kőhidai L, Buzás EI, et al. Unravelling the role of trophoblastic-derived extracellular vesicles in regulatory T cell differentiation. *Int J Mol Sci* 2019;20(14).
23. Stenqvist A-C, Nagaeva O, Baranov V, Mincheva-Nilsson L. Exosomes secreted by human placenta carry functional fas ligand and trail molecules and convey apoptosis in activated immune cells, suggesting exosome-mediated immune privilege of the fetus. *J Immunol* 2013;191(11):5515-23.
24. Hedlund M, Stenqvist A-C, Nagaeva O, Kjellberg L, Wulff M, Baranov V, et al. Human placenta expresses and secretes NKG2D ligands via exosomes that down-modulate the cognate receptor expression: evidence for immunosuppressive function. *J Immunol* 2009;183(1):340-51.
25. Calo G, Sabbione F, Vota D, Papparini D, Ramhorst R, Trevani A, et al. Trophoblast cells inhibit neutrophil extracellular trap formation and enhance apoptosis through vasoactive intestinal peptide-mediated pathways. *Hum Reprod* 2016;32(1):55-64.
26. Nadkarni S, Smith J, Sferruzzi-Perri AN, Ledwozyw A, Kishore M, Haas R, et al. Neutrophils induce proangiogenic T cells with a regulatory phenotype in pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(52):E8415-24.
27. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008;51(4):970-5.
28. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol* 2010;63(6):425-33.
29. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001;357(9249):53-6.
30. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(1):198-206.
31. Hepburn M, Rosenberg K. An audit of the detection and management of small-for-gestational age babies. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;(March):212-6.
32. Salomon C, Guanzon D, Scholz-Romero K, Longo S, Correa P, Illanes SE, et al. Placental exosomes as early biomarker of preeclampsia: Potential role of exosomal micromas across gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(9):3182-94.
33. Chang X, Yao J, He Q, Liu M, Duan T, Wang K. Exosomes from women with preeclampsia induced vascular dysfunction by delivering sFLT (soluble fms-like tyrosine kinase)-1 and SENG (soluble endoglin) to endothelial cells. *Hypertension* 2018;72(6):1381-90.
34. Salomon C, Scholz-Romero K, Sarker S, Sweeney E, Kobayashi M, Correa P, et al. Gestational Diabetes Mellitus Is Associated With Changes in the Concentration and Bioactivity of Placenta-Derived Exosomes in Maternal Circulation Across Gestation. *Diabetes* 2016; 65 (3): 598-609.
35. Gillet V, Ouellet A, Stepanov Y, Rodosthenous RS, Croft EK, Brennan K, et al. miRNA profiles in extracellular vesicles from serum early in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(11):5157-69.
36. Chaparro A, Gaedeche D, Ramírez V, Zuñiga E, Kusanovic JP, Inostroza C, et al. Placental biomarkers and angiogenic factors in oral fluids of patients with preeclampsia. *Prenat Diagn* 2016;36(5):476-82.
37. Wen X, Franchi L, Chen F, Gu Y. Proteomic analysis of gingival crevicular fluid for novel biomarkers of pubertal growth peak. *Eur J Orthod* 2018;40(4):414-22.
38. Deramo L, Hauk V, Calo G, Merech F, Brenda L, Doga L, et al. Periodontal condition and trophoblastic function in pregnant women. *J Dent Res* 2020;Special is.

# Actualización y revisión de la anticoncepción masculina

## Update and review of male contraception

Jonathan E. Finkelstein

Sección Andrología, Halitus Instituto Médico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Sección Urología, Hospital Bernardino Rivadavia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

PREGNA, Medicina Reproductiva, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Sección Urología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Hospital Universitario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Jonathan E. Finkelstein

Email: jonifinkel@gmail.com

Correspondencia: Marcelo Torcuato de Alvear 2084, C1122 AAF, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido: 30/4/2020 Aceptado: 20/5/2020

Conflicto de interés: el autor declara no tener conflicto de interés.

### Resumen

La demanda de métodos anticonceptivos eficientes y seguros para los hombres va en franco aumento con el paso del tiempo. Nos encontramos en busca del escenario ideal, donde se comparta la carga anticonceptiva de manera equitativa. Hoy existe una asimetría en relación con las opciones femeninas. La industria farmacéutica, las organizaciones sin fines de lucro y las entidades públicas dedican inversión e investigación de forma dispar en la anticoncepción masculina. Se clasificaron los métodos en los disponibles actualmente y los que se encuentran en fase de investigación: hormonales y no hormonales. Si bien hay una necesidad y un aumento en la demanda de opciones anticonceptivas, ninguna será única y aceptada por todos los hombres y mujeres. El retraso en el desarrollo de la anticoncepción hormonal masculina es multifactorial. Los avances en diferentes moléculas parecen prometedores.

**Palabras clave:** anticoncepción, vasectomía, preservativo, andrógenos, RISUG<sup>®</sup>, azoospermia.

### Abstract

*The demand for efficient and safe male contraceptive methods is increasing over time. We are in the search of the ideal scenario, where the contraceptive burden is equally shared. Today there is an asymmetry regarding female options. The pharmaceutical industry, non-profit organizations and public entities have devoted investment and research to male contraception in an uneven way. The methods currently available and those currently under research have been classified in this paper as follows: Hormonal and non-hormonal. There is a need and an increase in the demand for contraceptive methods; no option will be unique and accepted by all men and women. There is an obvious delay in the development of male hormonal contraception, which has many different factors. However, progress made on different molecules seem to be promising.*

**Key words:** contraception, vasectomy, condom, androgens, RISUG<sup>®</sup>, azoospermia.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2020; Vol. XXVII N° 1 Enero-junio de 2020: 12-18

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2020; Vol. XXVII N° 1 Enero-junio de 2020: 12-18

### INTRODUCCIÓN

La demanda de métodos anticonceptivos eficientes y seguros para los hombres va aumentando con el paso del tiempo. Casi 60 años después de la aparición de la primera píldora anticonceptiva femenina, nos encontramos con múltiples opciones para el cuidado anticonceptivo con participación activa femenina, lo que genera una asimetría en relación con las opciones masculinas.

Son muchos los jóvenes y adultos que todavía perciben la anticoncepción como una responsabilidad principalmente de la mujer; después de todo, es ella la que sufre directamente el fracaso anticonceptivo y es una de las principales víctimas de los procedimientos inseguros relacio-

nados con la interrupción de los embarazos no deseados.

Dado que las decisiones sobre el embarazo afectan a ambas partes, un escenario ideal sería compartir la carga anticonceptiva de manera equitativa.

Existe el deseo significativo en un gran número de varones de compartir esta responsabilidad y una proporción sustancial de mujeres están dispuestas a confiar en sus parejas masculinas con respecto al uso de anticonceptivos.

### DISCUSIÓN

Las encuestas recientes muestran que ambos miembros están involucrados en la decisión anticonceptiva en aproximadamente el 90% de

las parejas, con más del 50% de los hombres dispuestos a asumir una mayor responsabilidad en esta decisión<sup>1,2</sup>. Se les preguntó a mujeres sobre la anticoncepción masculina y solo el 2% de las encuestadas dijeron que no confiarían en que su pareja masculina sea el encargado del uso de la anticoncepción hormonal y el 65% pensaban que las responsabilidades anticonceptivas recaían demasiado en las mujeres<sup>3</sup>.

Las compañías farmacéuticas han iniciado y finalizado múltiples investigaciones, debido a las preocupaciones con respecto a la rentabilidad y la inversión a largo plazo<sup>4</sup>, reacias a invertir en el desarrollo de anticonceptivos para consumidores varones, con suposiciones no comprobadas con respecto a las actitudes masculinas sobre compartir la responsabilidad de la planificación familiar<sup>5</sup>, el miedo percibido, la no tolerancia a los efectos secundarios, las oposiciones culturales o religiosas y las barreras basadas en el género.

En los últimos años, diversas organizaciones sin fines de lucro y entidades públicas dedican inversión e investigación en la anticoncepción masculina<sup>6</sup>.

## Métodos anticonceptivos masculinos disponibles actualmente

### Preservativos

Originalmente confeccionados con intestino animal, se han utilizado para la anticoncepción y como protección contra las infecciones de transmisión sexual durante varios cientos de años. Desde 1920, la mayoría de los condones están hechos de látex, con una aceptable relación de precio, calidad y accesibilidad para los consumidores<sup>7</sup>. El principal inconveniente de los condones es su eficacia anticonceptiva, que resulta principalmente del uso inconsistente, la rotura o el uso inadecuado, con una tasa de fracaso de 3-15%. Las tasas de embarazo para las parejas que usan condones como único medio anticonceptivo se acercan al 15-20% por año<sup>8</sup> y las tasas de fracaso son probablemente más altas en las parejas jóvenes con alto potencial fértil<sup>9</sup>.

Algunos de los problemas que plantean los varones que utilizan preservativos son la reducción de la espontaneidad para la penetración, la disminución de la sensibilidad, los problemas de almacenamiento y la eliminación posterior a su uso<sup>10</sup>.

Se describieron fallas del preservativo debido a rotura, deslizamiento, uso incorrecto y algunos pacientes pueden tener alergias al látex<sup>11,12</sup>, que

les causa irritación de la piel y, rara vez, anafilaxia<sup>13</sup>. Los condones de poliuretano están disponibles para parejas en las que uno de los dos tiene alergia al látex. A la hora de comprar o conseguir el preservativo, muchos hombres vuelven a delegar la responsabilidad en su pareja y ceden parte de su rol<sup>14,15</sup>.

La Ley 25673 sobre el Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable, promulgada en noviembre de 2002, promueve la creación de un programa de salud pública en el ámbito del Ministerio de Salud. Esta ley respalda la distribución gratuita de preservativos y obliga a las obras sociales y a las empresas de medicina prepaga a cubrir el gasto o proporcionar los preservativos a sus afiliados, independientemente del sexo.

### Vasectomía

En un método seguro, efectivo y permanente<sup>16</sup>, utilizado por 42-60 millones de hombres en todo el mundo. El procedimiento es más económico en comparación con la ligadura de trompas tubarias, es ambulatorio y puede realizarse con anestesia local mediante una pequeña incisión escrotal.

Existe una disparidad en el nivel de aceptación entre los diferentes países y regiones. En la Argentina, en los últimos años, se evidenció un gran ascenso en el número de consultas y procedimientos tanto en el ámbito público como privado.

No proporciona protección contra las enfermedades de transmisión sexual.

### Asesoramiento preoperatorio

Se abordarán los riesgos, beneficios y alternativas. La edad mínima requerida para la vasectomía es la edad de consentimiento en la jurisdicción legal vigente en la que se realiza el procedimiento. En la Argentina, desde la promulgación de la Ley 26130, todo varón mayor de edad y capaz puede realizarse la vasectomía, aunque cada cirujano deberá ejercer su juicio clínico para determinar la conveniencia de hacerlo en un paciente en particular. No se requiere la participación del cónyuge o la pareja en la consulta y/o decisión, aunque se puede sugerir el acompañamiento para una mejor interpretación de riesgos, beneficios y alternativas. No es necesario solicitar espermogramas antes de la intervención, ni pruebas de laboratorio que no tengan relación con el riesgo quirúrgico de una cirugía menor.

El procedimiento debe considerarse irreversible. Los pacientes que eligen la vasectomía están optando por hacer un cambio permanente en su

estado de fertilidad; por lo tanto, se recomienda una discusión preoperatoria reflexiva con el objetivo de asegurarse de que el paciente tenga expectativas apropiadas con respecto al procedimiento por realizar.

Existen opciones para recuperar la posibilidad de lograr un embarazo después de la vasectomía:

- La reversión potencial de la vasectomía (vasovasostomosis), teniendo previamente en cuenta la edad del paciente y de su pareja, el tiempo transcurrido desde la vasectomía y la cantidad de hijos que desea en un futuro.

- La recuperación de espermatozoides a través de biopsias testiculares, con posterior uso de gametos en los tratamientos de reproducción asistida.

- La criopreservación de espermatozoides, antes de la vasectomía, con posterior uso de gametos en los tratamientos de reproducción asistida.

Es importante discutir el estado reproductivo de la pareja femenina del paciente y evaluar la probabilidad de embarazo. Además, si la pareja femenina está embarazada en el momento de la consulta preoperatoria, se puede recomendar efectuar la vasectomía después del parto, por el riesgo de interrupción inesperada de la gestación.

### Complicaciones

- El riesgo aproximado de hematoma e infección de la herida después de la vasectomía es de 1-2%<sup>17,18</sup>.

- Algunos hombres se quejan de dolor escrotal unilateral o bilateral persistente después de la vasectomía, suficientemente intenso como para interferir en la calidad de vida. El estudio más sólido sobre esto indica una tasa del 0,9% a los 7 meses después de la cirugía. Pocos hombres requieren tratamiento quirúrgico contra el dolor escrotal crónico que puede aparecer después de la vasectomía. La epididimitis bacteriana a menudo se confunde con el dolor causado por la distensión del túbulo epididimario debido a la contrapresión debajo del sitio de la vasectomía o por el granuloma epididimario de los espermatozoides. Las tasas de epididimitis fueron  $\leq 1\%$ <sup>19-21</sup>.

- Granuloma de esperma: la formación de un nódulo sintomático (se presume que es un granuloma de esperma o un granuloma de sutura si se usó una ligadura para ocluir el extremo del conducto) varía según la técnica, fue diagnosticado en  $< 5\%$  y rara vez fue sintomático<sup>22</sup>. Esto no se considera una complicación de la vasectomía y el dolor agudo se resuelve espontáneamente en 2 o 3 meses o menos en la mayoría de los casos.

- A muchos pacientes les preocupa que la vasectomía pueda causar disfunción eréctil, sensación orgásmica reducida o ausente, volumen eyaculatorio disminuido, interés sexual reducido, sensación genital disminuida o placer sexual disminuido. Los pacientes pueden estar seguros de que no hay evidencia de que alguno de estos problemas sea causado por la vasectomía. La revisión de la literatura médica no reveló evidencia de efectos significativos de la vasectomía sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal<sup>23</sup>.

### Definición y tasa de fracaso

Existe un riesgo muy bajo de embarazo después de la vasectomía, incluso si el espermograma muestra azoospermia. La tasa de embarazo en parejas de hombres que han documentado azoospermia después de una vasectomía es de aproximadamente uno en 2.000<sup>24-27</sup>.

Según las recomendaciones de la Asociación Americana de Urología (AUA) y de la Asociación Europea de Urología (EAU):

- No lograr la azoospermia o  $\leq 100.000$  espermatozoides inmóviles por mililitro o la aparición de embarazo son formas de fracaso de la vasectomía.

- El riesgo de fracaso y la necesidad de requerir una nueva vasectomía son inferiores al 1%<sup>28,29</sup>.

- Los pacientes pueden dejar de usar otros métodos anticonceptivos cuando el examen de una muestra de semen posvasectomía no centrifugada muestra azoospermia o  $\leq 100.000$  espermatozoides inmóviles por mililitro.

- El riesgo de embarazo asociado con la presencia de  $\leq 100.000$  espermatozoides inmóviles es muy bajo y similar a la azoospermia<sup>30,31</sup>.

- La falla de la vasectomía puede ser una falla técnica o un error quirúrgico, como ocluir un conducto dos veces sin ocluir el otro y la situación muy rara de duplicación de conductos en un lado también puede resultar de la recanalización en el sitio de la vasectomía. Se estima que el embarazo debido a la recanalización ocurre después de aproximadamente una de cada 2.000 vasectomías o con menos frecuencia<sup>32</sup>.

La vasectomía no produce azoospermia inmediata

Todos los pacientes tienen espermatozoides móviles en la eyaculación después de la vasectomía durante un tiempo, por lo que se deben utilizar otros métodos anticonceptivos hasta que se logre la azoospermia o  $\leq 100.000$  espermatozoides

inmóviles por mililitro. El tiempo de estos objetivos puede variar de semanas a meses en función de múltiples factores: la frecuencia eyaculatoria, la edad del paciente, la técnica quirúrgica y las variaciones en la anatomía de las ampollas deferenciales o las vesículas seminales. Durante las primeras semanas después de la vasectomía, los espermatozoides alojados en el sistema reproductor masculino en el lado abdominal del sitio de la vasectomía pueden retener la capacidad de fertilizar un óvulo<sup>33,34</sup>. Existe una considerable variabilidad entre los cirujanos con respecto al período sugerido de abstinencia sexual después de la vasectomía, para permitir el desarrollo de la oclusión luminal del conducto, según la técnica utilizada para la oclusión vascular.

#### Procedimiento

La vasectomía se puede realizar de manera segura en casi todos los pacientes usando solo anestesia local o en combinación con anestesia general. En aquellos pacientes en quienes el aislamiento del conducto parece dificultoso en el examen preoperatorio, es poco probable que la sedación local sea suficiente y necesitan el apoyo de la anestesia general.

- Vasectomía convencional: era la técnica más común antes de la introducción de las técnicas mínimamente invasivas y los instrumentos especiales de vasectomía. Se realiza haciendo una incisión en la línea media o incisiones escrotales bilaterales con un bisturí. Las incisiones suelen ser de 1,5 a 3 cm. No se utilizan instrumentos especiales y el conducto generalmente se toma con una pinza de tipo Backhaus o Allis. El área de disección escrotal es casi siempre mucho más grande que la que ocurre con las técnicas de menos invasividad.

- Técnica de vasectomía sin bisturí: desarrollada en 1974 en China por Li Shunqiang, se encuentra dentro del grupo de las técnicas mínimamente invasivas de vasectomía. Utiliza pasos secuenciales, instrumentos específicos de disección e instrumental para identificar y sujetar el conducto deferente. La incisión suele ser inferior a 10 mm y puede no necesitar suturas en la piel.

Prácticamente todas las técnicas de vasectomía utilizan la sección completa del conducto deferente; algunos cirujanos eligen enviar un fragmento del conducto deferente a análisis histológico. Los extremos del conducto divididos pueden separarse mediante varias técnicas.

La oclusión del conducto, que utiliza el electrocauterio extendido en el conducto deferente sin seccionarlo (técnica Marie Stopes), rara vez se utiliza.

Los extremos del conducto pueden ocluirse mediante uno de los tres métodos siguientes:

- Cauterización de la mucosa con interposición de la fascia y sin ligaduras o clips aplicados en el conducto.

- Cauterización de la mucosa sin interposición de la fascia y sin ligaduras o clips aplicados en el conducto.

- Vasectomía abierta dejando el extremo testicular del conducto abierto, usando la cauterización de la mucosa en el extremo abdominal sin interposición de la fascia.

#### Estudios posoperatorios

El análisis de semen después de la vasectomía proporciona el valor real del riesgo de embarazo para el paciente y su pareja. También proporciona una medida de control de calidad para el médico.

La elección del tiempo para hacer el primer espermograma queda a criterio del cirujano.

Es deseable seleccionar un momento para el primer espermograma que reduzca la cantidad de estudios necesarios para establecer el éxito del procedimiento, pero aun así permite abandonar otras formas de anticoncepción lo antes posible. Cuanto mayor sea el período antes del primer espermograma, mayores serán las posibilidades de que el espermograma muestre azoospermia, pero mayor será el tiempo en que el paciente debe usar otro método anticonceptivo.

La variación interindividual puede ser el resultado de diferencias en la anatomía y, probablemente, de la edad del paciente. Tal persistencia puede deberse al esperma residual en las vesículas seminales o a ampollas deferenciales que se liberan lentamente del tracto reproductivo<sup>35</sup>. La bibliografía contiene resultados mixtos con respecto a la relación entre el aclaramiento del esperma y el número de eyaculaciones:

- Después de 10 eyaculaciones, las tasas de azoospermia oscilaron entre 43% y 50%<sup>33-36</sup>.

- Después de 12 eyaculaciones, las tasas de azoospermia se informaron como 66% y 88%<sup>37,38</sup>.

- Después de 20 eyaculaciones, solo el 44% de los pacientes eran azoospermicos<sup>39</sup>.

La variabilidad en las tasas de eliminación del esperma puede ser el resultado de la técnica quirúrgica, de diferencias en los criterios de la

cantidad de espermogramas azoospermicos solicitados para medir el éxito o de variaciones en las técnicas de laboratorio. Es probable que la centrifugación y el examen de cientos de campos microscópicos encuentren más espermatozoides que las técnicas de laboratorio menos rigurosas, lo que lleva a un aumento de las pruebas de seguimiento y a más vasectomías repetidas, algunas de las cuales pueden ser innecesarias<sup>40</sup>.

Si persisten más de 100.000 espermatozoides inmóviles por mililitro por más de 6 meses posteriores a la vasectomía, entonces se debe usar el juicio clínico para decidir si la vasectomía es un fracaso y si se debe considerar repetirla.

Las tasas de insatisfacción con la vasectomía y/o arrepentimiento estuvieron en el rango de 1-2%<sup>41</sup>. El motivo más frecuente fue el deseo de tener más hijos<sup>42</sup>. Estos datos resaltan la importancia de un asesoramiento reflexivo antes de decidir someterse al procedimiento.

## Anticonceptivos masculinos experimentales

### Hormonales

El enfoque hormonal se basa en la supresión reversible de las gonadotropinas, que conduce a la supresión reversible del proceso de espermatogénesis.

La mayoría de los estudios llegaron a la etapa de ensayos clínicos, pero ninguno de ellos llegó a las etapas finales de comercialización y uso.

Se han investigado presentaciones orales, inyectables y transdérmicas, utilizando andrógenos solos o combinados con otras moléculas. Se evaluaron su reversibilidad y efectos adversos, como la disminución de los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y el riesgo cardiovascular en hombres sanos, la asociación con la resistencia a la insulina, la osteoporosis y la acción hematopoyética, entre otros<sup>43</sup>.

Una de las limitaciones del uso de andrógenos es la necesidad de utilizar un complemento. Algunos estudios se realizaron con progestágenos y un análogo de la GnRH junto con testosterona para lograr una supresión de la espermatogénesis más rápida y completa<sup>44</sup>, permitiendo dosis más bajas de andrógenos<sup>45</sup>.

Los hombres pueden volverse hipogonádicos sintomáticos si los niveles circulantes de testosterona son bajos. Por lo tanto, los métodos anticonceptivos hormonales masculinos actuales en los ensayos clínicos suelen incluir algún andrógeno a fin de

proporcionar la actividad androgénica necesaria para mantener la función sexual, las características sexuales secundarias y otros sistemas de órganos no reproductivos, incluidos los huesos, los músculos, el tejido adiposo y el cerebro. Dos estudios realizados por la OMS mostraron que esta supresión de la espermatogénesis por inyecciones semanales de enantato de testosterona iba desde < 3 millones/ml de espermatozoides hasta la azoospermia y las tasas de embarazo fueron comparables con las de los anticonceptivos orales femeninos<sup>43-46</sup>. En otros ensayos clínicos de anticonceptivos hormonales masculinos que utilizaron una combinación de testosterona y progestágenos, una pequeña proporción de hombres mostraron una supresión temprana de la producción de esperma a los 28 días y alcanzaron la oligozoospermia severa a las 12 semanas de tratamiento<sup>46</sup>. Agregar agonistas de la GnRH para suprimir, paradójicamente, la liberación de testosterona no fue efectivo para suprimir la espermatogénesis a niveles para la anticoncepción. En cambio, los antagonistas de la GnRH inhiben rápidamente la producción y secreción de LH y FSH, y son efectivos para suprimir la producción de esperma, aunque con acción corta y deben administrarse diariamente o cada 2 semanas por vía subcutánea; pueden causar una reacción local en la piel y su producción es costosa<sup>47</sup>.

### No hormonales

En 1970, Sujoy K. Guha, de la *School of Medical Science and Technology* del *Indian Institute of Technology*, India, mientras investigaba algunas técnicas rentables para purificar los sistemas de agua rurales, descubrió que cuando las tuberías se recubrían con un polímero común llamado anhídrido maleico de estireno (AME), se podían matar las bacterias presentes en el suministro de agua. Ese evento fue el puntapié inicial para el nacimiento de RISUG® (*Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance*)<sup>48</sup>.

Desde 1979, Guha propuso una técnica nueva de anticoncepción masculina y comenzó a investigarla trabajando a lo largo del tiempo con diferentes modelos en animales. El AME, un copolímero oclusivo disuelto en dimetil-sulfóxido (DMSO), esterilizaba a los animales mediante una única aplicación en el conducto deferente y lograba la posterior reversión al inyectar DMSO o NaHCO<sub>3</sub>, que actúa como disolvente parcial. Al día de la fecha se han realizado ensayos preclínicos en varios modelos con animales basados en el bloqueo de los conductos deferentes sin ninguna toxicidad y

sin afectar la integridad celular. Además de ocluir el conducto deferente, RISUG® forma precipitados con carga positiva y crea un ambiente ácido para el espermatozoide, que sufrirá estrés iónico y cambio de pH, lo que le causa un daño acrosomal que lo convierte en incapaz de fertilizar los ovocitos y crea una barrera física y química.

Se propuso que el polímero se inyectara en el conducto deferente a través del procedimiento de incisión “sin bisturí”. RISUG® se ha probado con éxito en numerosos voluntarios humanos durante la fase I, fase II y fase III. Actualmente, el medicamento se encuentra bajo ensayos clínicos extendidos en fase III en varios centros de la India<sup>49</sup>. Los ensayos clínicos muestran resultados prometedores: azoospermia sostenida 4 semanas después de la aplicación del polímero. A pesar de los resultados prometedores de la reversibilidad en modelos con animales, los estudios de reversibilidad en seres humanos no han sido publicados. Una preocupación importante que detiene el progreso de RISUG® es la falta de interés de las industrias farmacéuticas. En los Estados Unidos, se está desarrollando un producto similar con el nombre de Vasalgel, financiado por la Fundación Parsemus.

### **Anticonceptivos inmunológicos**

En su superficie el espermatozoide cuenta con antígenos que se encuentran accesibles a los anticuerpos que pueden inhibir la función de los gametos, lo que derivaría en una falla de la fertilización.

El espermatozoide como posible objetivo de vacuna ha atraído considerable atención en el tiempo, basada en el hecho de que la inmunización activa produce anticuerpos antiespermáticos (ASA) que bloquean la fertilidad en animales machos y hembras<sup>50</sup>.

El desarrollo de los anticonceptivos inmunológicos todavía está en la etapa de investigación. El futuro de las vacunas anticonceptivas es muy prometedor en cuanto a comodidad, precio, eficacia y bajo número de complicaciones.

### **CONCLUSIÓN**

Si bien hay una necesidad y un aumento en la demanda de opciones anticonceptivas, ninguna será única y aceptada por todos los hombres y mujeres. Existen avances en accesibilidad, diversidad y uso con respecto al preservativo. La vasectomía está encontrando un lugar en la sociedad argentina que debemos seguir fortaleciendo, ya que continúa estando subutilizada. Los obstetras y ginecólogos pueden aumentar tanto la

aceptabilidad como el acceso a este método si se capacitan adecuadamente para aconsejar el procedimiento. El retraso en el desarrollo de la anticoncepción hormonal masculina es multifactorial; sin embargo, se están realizando nuevos ensayos clínicos con el objetivo de llevar productos viables al mercado que parecen prometedores en los estudios preclínicos. El interés en la comunidad investigadora es alto. Involucrar a los hombres en los servicios de planificación familiar puede ser una vía para reducir las tasas de embarazo no planificado, promover la igualdad de género y permitir que estos asuman la responsabilidad compartida de la anticoncepción.

### **REFERENCIAS**

1. Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, et al. Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. *Hum Reprod* 2005;20:549-56.
2. Weston GC, Schlipalius ML, Bhuinain MN, Vollenhoven BJ. Will Australian men use male hormonal contraception? A survey of a postpartum population. *Med J Aust* 2002;176:208-10.
3. Glasier AF, Anakwe R, Everington D, et al. Would women trust their partners to use a male pill? *Hum Reprod* 2000;15:646-9.
4. Aitken JR, Baker MA, Doncel GF, et al. As the world grows: contraception in the 21st century. *J Clin Invest* 2008;118:1330-43.
5. Eberhardt J, Van Wersch A, Meikle N. Attitudes towards the male contraceptive pill in men and women in casual and stable sexual relationships. *BMJ Sexual Reprod Hlth* 2009;35:161-5.
6. Dorman E, Perry B, Polis CB, et al. Modeling the impact of novel male contraceptive methods on reductions in unintended pregnancies in Nigeria, South Africa, and the United States. *Contraception* 2018;97:62-9.
7. Jones RE. Contraception. En: Jones RE and Lopez KH, eds. *Human reproductive biology*. California, USA: Academic Press; 1997:271-97.
8. Fu H, Darroch JE, Haas T, Ranjit N. Contraceptive failure rates: new estimates from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect* 1999;31:56-84.
9. Martínez GM, Chandra A, Abma JC, Jones J, Mosher WD. Fertility, contraception, and fatherhood: data on men and women from cycle 6 (2002) of the 2002 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 2006;26:1-142.
10. Newby KV, Brown KE, French DP, Wallace LM. Which outcome expectancies are important in determining young adults' intentions to use condoms with casual sexual partners? A cross-sectional study. *BMC Public Health* 2013;13:133-41.
11. Grady WR, Klepinger DH, Billy JO, Tanfer K. Condom characteristics: the perceptions and preferences of men in the United States. *Fam Plan Perspect* 1993;25:67-73.
12. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Nonlatex versus latex male condoms for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003550.
13. Levy DA, Khouader S, Leynadier F. Allergy to latex condoms. *Allergy* 1998;53:110-2.
14. Brown S. "They think it's all up to the girls": gender, risk and responsibility for contraception. *Cult Health Sex* 2015;17(3):312-25.
15. Wigginton B, Harris ML, Loxton D, et al. Who takes responsibility

- ty for contraception, according to young Australian women? *Sex Reprod Health* 2018;15:2-9.
16. Wespes E. Vasectomy in male contraception and its reversal. *Europ Urol Suppl* 2014;13:68-72.
  17. Higgins JDA. Assessing quality of included studies in Cochrane Reviews. *The Cochrane Collaboration Methods Groups Newsletter* 2007;11.
  18. Faraday M, Hubbard H, Kosiak B, et al. Staying at the Cutting Edge: a review and analysis of evidence reporting and grading: the recommendations of the American Urological Association. *Br J Urol Inter* 2009;104:294.
  19. Denniston GC. Vasectomy by electrocautery: outcomes in a series of 2,500 patients. *J Fam Pract* 1985;21:35.
  20. Moss WM. Sutureless vasectomy, an improved technique: 1300 cases performed without failure. *Fertil Steril* 1976;27:1040.
  21. Li SQ, Xu B, Hou YH, et al. Relationship between vas occlusion techniques and recanalization. *Adv Contracept Deliv Syst* 1994;10:153.
  22. Denniston GC. Vasectomy by electrocautery: outcomes in a series of 2,500 patients. *J Fam Pract* 1985;21:35.
  23. Naik VK, Thakur AN, Sheth AR, et al. The effect of vasectomy on pituitary-gonadal function in men. *J Reprod Fertil* 1976;48:441.
  24. Anderson JE, Warner L, Jamieson DJ, et al. Contraceptive sterilization use among married men in the United States: results from the male sample of the National Survey of Family Growth. *Contraception* 2010;82:230.
  25. Philp T, Guillebaud J, Budd D. Late failure of vasectomy after two documented analyses showing azoospermic semen. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:77.
  26. Philp T, Guillebaud J, Budd D. Complications of vasectomy: review of 16,000 patients. *Br J Urol* 1984;56:745.
  27. Davies AH, Sharp RJ, Cranston D, et al. The long-term outcome following 'special clearance' after vasectomy. *Br J Urol* 1990;66:211.
  28. Barone MA, Johnson CH, Luick MA, et al. Characteristics of men receiving vasectomies in the United States, 1998-1999. *Perspect Sex Reprod Health* 2004;36:27.
  29. Philp T, Guillebaud J, Budd D. Complications of vasectomy: review of 16,000 patients. *Br J Urol* 1984;56:745.
  30. Hancock P, McLaughlin E. British Andrology Society guidelines for the assessment of post vasectomy semen samples. *J Clin Pathol* 2002;55:812.
  31. Dohle GR, Meuleman EJ, Hoekstra JW, et al. Revised guideline 'Vasectomy' from the Dutch Urological Association. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2728.
  32. Black T, Francome C. The evolution of the Marie Stopes electrocautery no-scalpel vasectomy procedure. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002;28:137.
  33. Edwards IS. Earlier testing after vasectomy, based on the absence of motile sperm. *Fertil Steril* 1993;59:431.
  34. Jouannet P, David G. Evolution of the properties of semen immediately following vasectomy. *Fertil Steril* 1978;29:435.
  35. Schiff J, Chan P, Li PS, et al. Outcome and late failures compared in 4 techniques of microsurgical vasoeppididymostomy in 153 consecutive men. *J Urol* 2005;174:651.
  36. Labrecque M, Hays M, Chen-Mok M, et al. Frequency and patterns of early recanalization after vasectomy. *BMC Urol* 2006;6:25.
  37. Marshall S, Lyon RP. Variability of sperm disappearance from the ejaculate after vasectomy. *J Urol* 1972;107:815.
  38. Smucker DR, Mayhew HE, Nordlund DJ, et al. Post vasectomy semen analysis: why do patients don't follow-up. *JABFP* 1991;4:5.
  39. Barone MA, Nazerali H, Cortes M, et al. A prospective study of time and number of ejaculations to azoospermia after vasectomy by ligation and excision. *J Urol* 2003;170:892.
  40. Bengner JR, Swami SK, Gingell JC. Persistent spermatozoa after vasectomy: a survey of British urologists. *Br J Urol* 1995;76:376.
  41. Kjersgaard AG, Thranov I, Rasmussen OV, et al. Male or female sterilization: a comparative study. *Fertil Steril* 1989;51:439.
  42. Miller WB, Shain RN, Pasta DJ. The pre-and post-sterilization predictors of post-sterilization regret in husbands and wives. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:602.
  43. Wu FC, Farley TM, Peregoudov A, Waites GM. Effects of testosterone enanthate in normal men: experience from a multicenter contraceptive efficacy study. *World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Fertil Steril* 1996;65(3):626-36.
  44. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility. Lancet* 1990;336(8721):955-9.
  45. World Health Organization Task Force on the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996;65(4):821-9.
  46. Turner L, Conway AJ, Jimenez M, Liu PY, Forbes E, McLachlan RI, et al. Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4659-67.
  47. Behre HM, Nashan D, Hubert W, Nieschlag E. Depot gonadotropin-releasing hormone agonist blunts the androgen-induced suppression of spermatogenesis in a clinical trial of male contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(1):84-90.
  48. Misro MM, Guha SK, Singh H, Mahajan S, Ray AR, Vasudevan P. Injectable non-occlusive chemical contraception in the male-I. *Contraception* 1979;20:467-73.
  49. Khilwani B, Badar A, Ansari AS, Lohiya NK. RISUG® as a male contraceptive: journey from bench to bedside. *Basic Clin Androl* 2020;30:2. Published 2020 Feb 13. doi:10.1186/s12610-020-0099-1.
  50. Kaur K, Vijay P. Immunocontraceptives: new approaches to fertility control. *Biomed Res Int* 2014;868196. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2014/868196>.

# Concentración sérica de hormona antimülleriana y densidad folicular durante la vida reproductiva y en diferentes enfermedades

## Implicaciones en la preservación de la fertilidad

### *Serum anti-Müllerian hormone concentration and follicle density throughout reproductive life and in different diseases*

#### *Implications in fertility preservation*

J. Liebenthron, J. Reinsberg, K. Van der Ven, N. Saenger, J-S. Kruessel y M. von Wolff

University Hospital, Düsseldorf, Alemania; University Clinic, Bonn, Alemania; MVZ für Frauenheilkunde und IVF-Medizin, Bonn, Alemania; University Women's Hospital, Berna, Suiza  
Human Reproduction, 34 (12): 2513-2522, 2019, doi:10.1093/humrep/dez215; erratum Human Reproduction, 2019, doi: 10.1093/humrep/deaa058

#### Resumen

**Pregunta en estudio:** ¿Cómo cambian con la edad y con la enfermedad la concentración sérica de hormona antimülleriana (AMH) y la densidad folicular (DF) y cuáles son las implicaciones de estos cambios en la preservación de la fertilidad?

**Respuesta resumida:** Las concentraciones de AMH y la DF no se correlacionan en mujeres jóvenes, y la AMH, pero no la DF, está disminuida en algunas enfermedades, limitando al valor de AMH como parámetro predictivo para utilizar en el trasplante de tejido ovárico.

**Qué se sabe hasta ahora:** La AMH es ampliamente utilizada como parámetro para estimar la reserva ovárica. Sin embargo, su fiabilidad para predecir el número total de folículos y la DF es cuestionable. Se ha visto que las mujeres con linfoma o leucemia presentan concentraciones disminuidas de AMH, pero no se sabe si su DF también se encuentra disminuida. Durante la preservación de la fertilidad, es esencial estimar correctamente el número total de folículos y la DF debido a que el tejido ovárico solo debe criopreservarse si la reserva ovárica es alta. Más aún, la cantidad de tejido por ser trasplantado debe basarse en la estimación de la DF real.

**Diseño, tamaño y duración del estudio:** Este estudio retrospectivo observacional incluyó a 830 mujeres (media de edad  $\pm$  DE,  $28,2 \pm 6,81$  años; rango 4 a 43 años) con enfermedades malignas ( $n = 806$ ) y benignas ( $n = 24$ ) que criopreservaron tejido en un único centro como parte de un programa nacional de preservación de la fertilidad. Las mujeres con cirugías ováricas o predisposición conocida para baja reserva ovárica fueron excluidas.

Las concentraciones de AMH y la DF fueron evaluadas desde marzo de 2011 hasta septiembre de 2016.

**Participantes, materiales y métodos:** Las concentraciones de AMH fueron analizadas antes de las terapias gonadotóxicas. Se recolectaron y analizaron biopsias estandarizadas de diferentes áreas de la corteza ovárica. La DF fue analizada luego de la digestión del tejido y del teñido con calceína y fue expresada como el número promedio de folículos primordiales y primarios en 3 mm de biopsia y por milímetro cúbico de tejido. La concentración de AMH y la DF fueron analizadas en relación con la edad y el diagnóstico. Ambos parámetros fueron ajustados por edad y se analizaron las asociaciones entre los diferentes diagnósticos y AMH frente a DF.

**Principales resultados y papel del azar:** La media  $\pm$  DE de la concentración de AMH fue  $3,1 \pm 2,81$  g/ml, la media de DF por 3 mm de biopsia fue  $137 \pm 173,9$  y por  $\text{mm}^3$ ,  $19,4 \pm 24,60$ . El valor máximo de AMH se encontró en niñas y adolescentes de entre 6 y 10 años ( $5,71$  ng/ml) y en adultas de 21 a 25 años ( $3,33$  ng/ml). La DF fue mayor en las niñas pequeñas hasta los 15 años de edad y disminuyó con la edad. AMH y DF no se correlacionaron en mujeres  $\leq 20$  años y se correlacionaron de forma débil a moderada en mujeres de entre 21 y 40 años ( $r = 0,24$  a  $0,39$ ).

Se demostraron correlaciones entre AMH y DF ajustadas por la edad en distintos grupos diagnósticos como en cáncer de mama, leucemia, sarcoma, cáncer gastrointestinal y cáncer ginecológico, pero no en grupos que presentaban linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, cáncer cerebral y otras enfermedades malignas y benignas. Otros

análisis estadísticos apoyan el hallazgo de que, en algunos grupos diagnósticos como los de linfoma de Hodgkin y cáncer ginecológico, la concentración de AMH está disminuida, pero no está disminuida la DF, lo que cuestiona la precisión de la AMH para la predicción de la DF en estas patologías.

**Limitaciones y razones de precaución:** A pesar de que las biopsias fueron tomadas de diferentes sitios, la distribución heterogénea de los folículos puede haber tenido algún efecto en la precisión del análisis.

**Implicaciones de los hallazgos:** La AMH debe utilizarse con cuidado para estimar la reserva ovárica total y la DF en pacientes jóvenes con cáncer y otras patologías. Por lo tanto, el cálculo de la cantidad de tejido ovárico por ser trasplantado basado solo en la AMH podría no ser preciso, mientras que la DF podría ser un mejor parámetro.

---

## Comentario

*Dr. R. Agustín Pasqualini*

Secretario del Consejo de Formación y Evaluación Profesional (COFEP) de SAMeR

Director Médico de Halitus Instituto Médico

E-mail: [agustin.pasqualini@halitus.com](mailto:agustin.pasqualini@halitus.com)

La estimación de la reserva ovárica en la niñez, como en las distintas etapas de la vida reproductiva, es muy importante, ya que sirve para predecir la respuesta a la estimulación ovárica para un tratamiento de reproducción, para estimar el riesgo de la quimioterapia sobre los ovarios, para calcular la cantidad de tejido ovárico necesario para un trasplante y para estimar el pronóstico reproductivo de una paciente con baja reserva ovárica.

A través del tiempo se han utilizado distintos parámetros para estimar la reserva ovárica, como la edad, los niveles de FSH y de inhibina B, el recuento de folículos antrales (RFA) y la concentración de AMH.

El RFA y la AMH han demostrado ser los mejores predictores de respuesta a la estimulación ovárica. Con las mejoras en precisión y reproducibilidad de los equipos comerciales de AMH se han establecido referencias de AMH según edad, por lo que la hacen el mejor marcador de la reserva ovárica.

Sin embargo, la concentración de AMH solo refleja el número de folículos antrales que la secretan, predominantemente folículos antrales secundarios, por lo que no se estaría teniendo en cuenta la cantidad de folículos primordiales y primarios que también hacen a la reserva ovárica total. Esto es importante, ya que

es determinante en el momento de sugerir o no la preservación de la fertilidad previa a tratamientos oncológicos. Hay que tener en cuenta que algunas patologías oncológicas reducen la AMH como el linfoma de Hodgkin, pero se desconoce si la DF o la reserva ovárica total están disminuidas también.

En este trabajo retrospectivo analizaron la DF en biopsias de 830 pacientes de la red FerTiPROTEKT (Alemania, Austria y Suiza) y la concentración de la AMH antes de los tratamientos oncológicos y las correlacionaron con la edad y según el tipo de cáncer.

En cada paciente se obtuvo hasta un 25% del total del tejido ovárico y se envió según protocolo a un laboratorio central en un máximo de 22 horas. Junto con el tejido ovárico se mandó una muestra de sangre para análisis de AMH, la cual se realizó en todos los casos con AMH Gen II ELIZA Kit (Beckman Coulter).

El análisis de la DF también fue estandarizado en tres áreas de 2 por 1 mm de espesor.

La media de edad fue de  $28,2 \pm 6,81$  años, con un rango de 4 a 43 años. Las muestras pertenecían a 469 mujeres con cáncer de mama, 165 con linfoma de Hodgkin, 40 con linfoma no Hodgkin, 16 con leucemia, 43 con sarcoma, 17 con tumor del SNC, 23 con cáncer gastrointestinal, 21 con cáncer ginecológico, 12 con otras neoplasias malignas y 24 con patología benigna (hemoglobinopatías, mola, fibromatosis).

Lo interesante fue que la concentración de la AMH no se correlacionó con la DF en mujeres de menos de 20 años, pero sí en mayores de esa edad. Esta pobre relación también se vio en mujeres con linfoma de Hodgkin, no Hodgkin, leucemia y con algunas patologías benignas.

Sin duda, es una de las series con mayor cantidad de pacientes, donde al centralizar en un laboratorio solo el procesamiento y los análisis se aseguraron de tener homogeneidad en el tratamiento de las muestras y en los resultados de la AMH.

Otra de las fortalezas de este estudio es que la DF incluye más folículos que la medición de la AMH, por lo que sería un mejor parámetro de reserva ovárica, pero tiene como desventaja que es un análisis posquirúrgico. Además, depende de la zona de la corteza donde se haya tomado la biopsia, ya que la distribución de los folículos puede ser variable, como se constató en 20 muestras.

También se sabe que el volumen ovárico en la niñez y en el fin de la etapa reproductiva es menor y eso puede generar diferencias en los cálculos;

así es como se observó la mayor DF en coincidencia con la edad de mayor volumen ovárico. Como se describe, se advirtió que la DF y la AMH disminuyen con la edad; sin embargo, la AMH en la niñez es menor, lo que puede deberse a la falta de estímulo hormonal propio de esa etapa.

También se observó una disminución de la AMH en ciertas patologías y en esos casos no se correlacionó con la DF cuando se miraron las piezas de biopsia de ovario. Esto puede significar que la reducción de la reserva ovárica en estos grupos de pacientes sería transitoria y solo en los folículos secundarios principales productores de AMH y no de la cantidad total y que volvería a la normalidad una vez curada la enfermedad.

Del análisis de los resultados surge que la AMH no siempre se correlaciona con la DF, lo que podría llevar a decisiones erróneas, ya que puede haber una AMH disminuida con una DF normal. El problema es que recién se dispone de la DF una vez realizada la biopsia, por lo que habría que hacer la biopsia independiente de la AMH para luego poder analizar la DF y, con ella, tomar una decisión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685-718.
2. Beckmann MW, Lotz L, Toth B, Baston-Büst DM, Fehm T, Frambach T, Germeyer A, Goeckenjan M, Häberlin F, Henes M et al. Concept paper on the technique of cryopreservation, removal and transplantation of ovarian tissue for fertility preservation. *GebFra science review. Geburtsh Frauenheilk* 2018;78:1-10.
3. Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WH. Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2059-67.
4. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of anti-müllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multi-center trials. *Fertil Steril* 2015;103:923-30.e1.
5. Liebenthron J, Köster M, Drengner C, Reinsberg J, Van der Ven H, Montag M. The impact of culture conditions on early follicle recruitment and growth from human ovarian cortex biopsies in vitro. *Fertil Steril* 2013;100:483-91.e5.
6. Broer SL, Mol B, Dölleman M, Fauser BC, Broekmans FJ. The role of anti-Müllerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:193-201.
7. Von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J, Korell M, Nawroth F. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet* 2018a;297:257-67.

## Comentario

Dr. Rodolfo A. Rey

Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Conflicto de interés: Rodolfo Rey recibe regalías por la patente del ELISA AMH, de Beckman Coulter y honorarios de productividad del CONICET por servicios tecnológicos con base en el ELISA AMH.

La hormona antimülleriana (AMH), ampliamente utilizada como biomarcador subrogante para estimar la reserva ovárica, es producida esencialmente por los folículos ováricos primarios y los folículos antrales pequeños<sup>1</sup>, pero no por los folículos primordiales. Por su parte, la reserva folicular ovárica incluye todos los folículos, comprendiendo específicamente los folículos primordiales. Conocer la reserva ovárica total es decisivo para la toma de conductas en el campo de la protección de la fertilidad, ya que desempeña un papel cuando debe resolverse a favor o en contra de la criopreservación del tejido ovárico<sup>2</sup> y en el cálculo de la cantidad de tejido ovárico por trasplantar<sup>3</sup>. Sin embargo, se desconoce la fiabilidad de AMH para predecir el número total de folículos y la densidad folicular (DF), ya que solo debe aconsejarse la criopreservación si la reserva ovárica es alta y, por otra parte, la cantidad de tejido por trasplantar debe basarse en la estimación de la DF real.

Por ello, si bien hay estudios previos que analizan la correlación entre la cantidad de folículos primordiales y los niveles de AMH circulante<sup>4,5</sup>, en este trabajo Liebenthron et al.<sup>6</sup> investigaron cómo cambian las concentraciones séricas de AMH y la DF con la edad y la enfermedad y cuáles son sus implicaciones para la preservación de la fertilidad. Para ello, diseñaron un estudio a gran escala en un centro de reproducción asistida en Düsseldorf, Alemania, en el cual determinaron la DF y la AMH sérica en 830 pacientes desde la infancia hasta el final de la fase reproductiva, antes de recibir terapia gonadotóxica contra diferentes enfermedades benignas y malignas.

Se recolectó tejido ovárico de los centros de la red FertiPROTEKT, una red alemana, austríaca y suiza dedicada a la preservación de la fertilidad ([www.fertiprotekt.com](http://www.fertiprotekt.com)), el cual se transportó a un banco de tejido ovárico de Alemania, entre marzo de 2011 y septiembre de 2016. El protocolo de transporte había sido previamente validado<sup>3</sup>, lo que representa una de las fortalezas de este estudio. El tejido ovárico llegó al banco en un máximo de 22 horas desde su extracción y fue

inmediatamente procesado. El análisis de la DF se basó en un análisis de la concentración de folículos primordiales y primarios viables en biopsias de tamaño estandarizado. El procedimiento está descrito con detalle suficiente. Las biopsias de tejido ovárico fueron sometidas a digestión enzimática en un medio de cultivo estandarizado e incubadas con calceína acetoximetilada. Los ovocitos de los folículos viables (que incorporan la calceína acetoximetilada y la transforman en calceína o fluorexona, que es fluorescente) fueron visualizados en el fondo de la placa de cultivo usando un microscopio de fluorescencia invertido. Los autores realizaron un conteo simple de los folículos primordiales (una capa aplanada de células de la granulosa) y primarios (una capa cuboidal de células de la granulosa) por volumen estandarizado de biopsia y consignaron la DF como la cantidad total de folículos por biopsia. El trabajo reporta solo el coeficiente de variación de la DF, pero no presenta ninguna validación del método que dé información sobre su exactitud. Al ser la DF uno de los puntos finales primarios, la falta de una validación previa representa una limitación mayor para la interpretación de la importancia de los resultados del trabajo.

Juntamente con el tejido, se tomó una muestra de sangre para determinaciones hormonales, que fue transportada en condiciones de temperatura controladas (2-8°C) e inmediatamente procesada para su almacenamiento en alícuotas de 0,5 ml a -80°C hasta su utilización para medir la concentración de AMH mediante un ELISA manual (AMH Gen II, Beckman Coulter). Los autores informan coeficientes de variación intraensayo e interensayo inferiores a 5,4% y 5,6%, respectivamente, y un límite de cuantificación de AMH de 0,16 ng/ml, pero no informan si los cálculos provienen del laboratorio o son los ofrecidos por el fabricante. Dado que la concentración sérica de AMH es uno de los puntos finales primarios del estudio, esta es una limitación metodológica de cierta relevancia, si bien no de la magnitud de la falta de validación de la metodología aplicada para estimar la DF.

En este estudio se analizaron las muestras de 830 pacientes, de entre 4 y 43 años (media  $\pm$  DE: 28,2  $\pm$  6,81 años), con los siguientes diagnósticos: 469 con cáncer de mama, 165 con linfoma de Hodgkin, 40 con linfoma no Hodgkin, 16 con leucemia, 43 con sarcoma, 17 con cáncer cerebral, 23 con cáncer gastrointestinal, 21 con cáncer ginecológico, 12 con otros tipos de neoplasias

malinas y 24 con enfermedades benignas, principalmente hemoglobinopatías (18 de las 24). Las concentraciones de AMH (media  $\pm$  DE) fueron más altas en los grupos de edad de 6-10 años (5,7  $\pm$  6,78 ng/ml), 21-25 años (3,4  $\pm$  2,90 ng/ml) y 26-30 años (3,3  $\pm$  2,88 ng/ml). La DF fue más alta en el grupo de edad de 6-10 años (media 678  $\pm$  646,4 por biopsia; *nótese que hay un error en la Tabla 2, 11-15 años debe decir 278,38 en lugar de 2783,8; erratum publicado en Hum Reprod 2020 Mar 28. pii: deaa058. doi: 10.1093/humrep/deaa058*). La correlación entre AMH y DF fue débil, pero estadísticamente significativa en mujeres de 21-35 años ( $r = 0,24$  a  $0,269$ ) y más fuerte en mujeres de 36-40 años ( $r = 0,394$ ), pero no hubo correlación en mujeres  $\leq 20$  años ( $r = -0,038$ ).

Las concentraciones de AMH y DF pretratamiento se ajustaron por edad y se analizaron en diferentes enfermedades: la concentración de AMH más alta se observó en pacientes con cáncer gastrointestinal (4,09  $\pm$  0,58 ng/ml) y la más baja, en pacientes con leucemia (1,79  $\pm$  0,69 ng/ml). La DF más alta se vio en pacientes con cáncer cerebral (192,67  $\pm$  36,77 por biopsia) y la más baja, en pacientes con linfoma de Hodgkin (91,67  $\pm$  23,80 por biopsia). Además, se observó un comportamiento diferente entre la AMH y la DF en las distintas enfermedades. Por ejemplo, la DF en el grupo de cáncer de mama fue de 135,76  $\pm$  7,88 por biopsia y en el grupo de linfoma de Hodgkin, de 134,79  $\pm$  13,04 –es decir, casi igual–, mientras que la concentración de AMH en el grupo de cáncer de mama fue de 3,49  $\pm$  0,15 ng/ml y en el grupo de linfoma de Hodgkin, de 2,09  $\pm$  0,24 ng/ml; es decir, significativamente más baja.

Se realizaron además correlaciones por diagnóstico entre la DF y la AMH ajustadas por edad. Aunque hubo una correlación general ( $r = 0,255$ ;  $p < 0,05$ ), se registraron diferencias notables en grupos de diagnóstico individuales. Se encontraron correlaciones significativas ( $p < 0,05$ ) en los grupos de cáncer de mama, leucemia, sarcoma, cáncer gastrointestinal y cáncer ginecológico, pero no en los grupos de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, cáncer cerebral, otros tipos de neoplasias y enfermedades benignas.

Los autores concluyen que la concentración sérica de AMH no se correlacionó con la DF en mujeres  $\leq 20$  años, aunque sí lo hizo hasta cierto punto en mujeres  $> 20$  años. La pobre correlación entre los dos parámetros también fue evidente en enfermedades individuales como los linfomas de

Hodgkin y no Hodgkin, leucemia y varias enfermedades benignas. Dado que los resultados mostraron que las concentraciones de AMH, pero no la DF, tienden a reducirse a temprana edad, los autores sostienen que la determinación de AMH tiene un valor limitado para estimar la DF hasta la edad de 20 años. En mujeres > 20 años, la AMH se correlaciona con la DF, pero pobremente, por lo cual sostienen que la precisión pronóstica de la AMH sérica para estimar la DF y la reserva ovárica total es limitada, lo que tiene implicaciones en la preservación de la fertilidad por tres motivos. Primero, estimar la DF y la reserva ovárica total de la paciente al analizar la AMH sérica podría conducir a interpretaciones erróneas en algunas enfermedades. En segundo lugar, la decisión de criopreservar o no el tejido ovárico, basada solo en la concentración de AMH, debe tomarse con cuidado. En tercer lugar, y lo más importante, la cantidad de tejido ovárico por trasplantar debe basarse en la DF individual calculada a partir de varias biopsias corticales pequeñas estandarizadas en el momento de preparación para la criopreservación.

Lamentablemente, este trabajo tiene deficiencias mayores en las metodologías utilizadas para medir las dos variables de resultado primarias. La mayor debilidad del trabajo, reconocida por los autores en la discusión, es que la estimación de la DF como reflejo de la reserva folicular total utilizada en este trabajo no ha sido debidamente validada. Los autores deberían haber realizado previamente un estudio de validación de la DF con la metodología descrita en este trabajo, con todos sus pasos, siguiendo una metodología estándar, por ejemplo, la establecida por la guía STARD<sup>7</sup>. Al no haber cumplido este requisito fundamental, es imposible saber si los valores de DF hallados por los autores reflejan realmente la reserva folicular ovárica existente en las pacientes antes del trata-

miento gonadotóxico. La deficiencia metodológica en la medición de AMH –o sea la falta de validación del ensayo ELISA en el laboratorio donde se hizo el estudio– es de menor relevancia, pero no debe ser ignorada. En resumen, el trabajo prueba una discordancia entre los niveles de AMH y el recuento de folículos (acá llamado DF) realizado mediante una técnica no validada. Cuál de las dos variables –AMH o DF– refleja mejor la verdadera reserva folicular ovárica, en mujeres con diferentes enfermedades benignas y malignas antes de ser sometidas al tratamiento gonadotóxico, queda aún por develar.

## REFERENCIAS

1. Rey R, Sabourin JC, Venara M, Long WQ, Jaubert F, Zeller WP, et al. Anti-Mullerian hormone is a specific marker of sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum Pathol* 2000;31:1202-8.
2. Von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J, Korell M, Nawroth F. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:257-67.
3. Liebenthron J, Montag M, Reinsberg J, Koster M, Isachenko V, Van der Ven K, et al. Overnight ovarian tissue transportation for centralized cryobanking: a feasible option. *Reprod Biomed Online* 2019;38:740-9.
4. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 2010;5:e8772.
5. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 2011;95:170-5.
6. Liebenthron J, Reinsberg J, Van der Ven K, Saenger N, Kruesel JS, Von Wolff M. Serum anti-Mullerian hormone concentration and follicle density throughout reproductive life and in different diseases-implications in fertility preservation. *Hum Reprod* 2019; 34:2513-22.
7. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open* 2016; 6:e012799.

## Cribado universal para SARS-CoV-2 (covid-19) en mujeres admitidas para el nacimiento

### *Universal screening for SARS-Cov-2 in women admitted for delivery*

Desmond Sutton, Karin Fuchs, Mary D'Alton, Dena Goffman

New England Journal of Medicine 2020, 10.1056/NEJMc2009316

#### Comentario

Dr. Esteban Díaz

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Hospital General Dr. I. Pirovano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Sanatorio Anchorena, San Martín, Prov. de Buenos Aires, Argentina

El conocimiento con relación al impacto de la covid-19 en las embarazadas y en los recién nacidos es aún limitado. Sin embargo, podemos resumir la evidencia científica disponible hasta la fecha en los siguientes ítems:

1. Aunque hay datos escasos sobre el impacto de la covid-19 durante el embarazo, los riesgos de enfermedad grave en la embarazada parecen ser similares a los de la población no gestante.

2. Los estudios hasta la fecha sobre embarazadas afectadas con covid-19 no han demostrado transmisión vertical del SARS-CoV-2 por la placenta, transmisión por las secreciones vaginales ni transmisión por la leche materna.

3. Tampoco se ha demostrado que exista una marcada relación entre la covid-19 materna y el parto prematuro.

4. Los estudios realizados sobre recién nacidos (RN) con covid-19 informan enfermedad leve en todos ellos.

5. El modo de parto no tiene influencia sobre el riesgo vinculado a la covid-19 para la madre o el RN<sup>1,2</sup>.

Las pacientes obstétricas presentan múltiples interacciones con el sistema de salud y la mayoría de ellas en algún momento ingresarán en el hospital para el nacimiento de su hijo. Al analizar esta evidencia, surge la incertidumbre de por qué deberíamos hacer el cribado (*screening*) universal y no solo a las embarazadas sintomáticas, en el momento del ingreso en la institución. A partir del informe de la asistencia de embarazadas asintomáticas con desarrollo de covid-19<sup>3</sup>, en plena pandemia en la ciudad de Nueva York, dos centros asistenciales (el Hospital Presbyterian Allen

de Nueva York y el Centro Médico Irving de la Universidad de Columbia) decidieron implementar el uso universal de la prueba de PCR con el hisopado nasofaríngeo para detectar infección por SARS-CoV-2 en todas las pacientes que ingresaban en el momento del parto. Entre el 22 de marzo y el 4 de abril de 2020, asistieron a 215 embarazadas. Todas ellas fueron examinadas al ingresar por síntomas de covid-19 e hisopadas posteriormente.

Resultados:

- Cuatro (1,9%) tenían fiebre u otros síntomas de covid-19 al ingresar y dieron positivo para SARS-CoV-2.

- Doscientos once mujeres sin síntomas, 210 fueron hisopadas. De las 210, 29 (13,8%) fueron positivas para SARS-CoV-2.

- Resumen: de las 33 pacientes positivas para SARS-CoV-2, 29 (87,9%) fueron asintomáticas en el momento del ingreso. Antes del alta 3 presentaron fiebre: 2 de ellas supuestas endometritis y la restante, síntomas respiratorios de covid-19.

Como conclusión, según el informe en ese momento de la pandemia en la ciudad de Nueva York, una de cada 8 pacientes asintomáticas que ingresaron en el momento del nacimiento dieron positivo para el SARS-CoV-2. Por ende, la mayoría de las pacientes embarazadas covid-19 positivas en el momento de la atención fueron asintomáticas.

Si bien los números pueden variar según la fase epidemiológica de la pandemia, la cantidad y calidad de los hisopados realizados, el tipo y la eficacia de las pruebas utilizadas (se debe tener en cuenta que las pruebas rápidas presentan tasas de falsos negativos hasta del 20%), este informe plantea un conflicto en la práctica asistencial: en el momento de la atención de las pacientes obstétricas existe un número importante de embarazadas covid-19 positivas asintomáticas. Cuando

buscamos en la literatura científica información, este es el trabajo con mayor número de embarazadas asintomáticas estudiadas. La mayoría de las publicaciones son de pacientes sintomáticas.

El enfoque del cribado universal nos permite brindar a la madre y al recién nacido la atención médica correspondiente basada en la mejor evidencia científica disponible hasta la fecha, pero el mayor potencial se centra en los equipos de salud. Conocer la positividad de una paciente nos permite romper la cadena de transmisión y circulación del virus. Es este el concepto más fuerte para proteger y cuidar al personal de salud. Diferentes estadísticas nos hablan de infección en el personal de salud que varía entre 15% y 30%<sup>4</sup>. Ante un caso positivo se deben activar todos los protocolos vigentes de cada lugar, garantizando el uso adecuado de los equipos de protección personal y el correcto aislamiento. El objetivo es lograr la máxima seguridad y protección, y reducir al mínimo los riesgos a la hora de la atención médica y, por ende, la infección del personal<sup>5</sup>. Asimismo, permite administrar los recursos, preservando los suministros de equipos de protección personal, hoy tan preciados.

En la práctica cotidiana diaria, en los países con alta prevalencia de infección (Estados Unidos, España, entre otros), el cribado universal comienza a tomar relevancia, además de ser utilizado con fines estadísticos. Es recomendado por diferentes guías como la del FIMMF<sup>6</sup> y la del ACOG,<sup>7</sup> que plantea: "Debido al potencial de pacientes asintomáticas que se presentan a las unidades de trabajo de parto y parto, particularmente en áreas de alta prevalencia, pueden ser apropiadas estrategias de prueba adicionales". Diferentes instituciones privadas en nuestro país ya se en-

cuentran realizando hisopados (técnica de PCR) a las embarazadas con cesáreas programadas o inducciones al parto días antes de la internación. Sin embargo, estos protocolos se sustentan más en recomendaciones y opiniones de expertos, basados en la seguridad para el personal de salud y la experiencia, que en la bibliografía publicada. Parte de los protocolos instaurados surgen de la necesidad de implementar nuevas estrategias ante el avance de la pandemia en las distintas áreas geográficas. Su implementación dependerá de la fase epidemiológica de la pandemia y de los recursos con los que cuenta el sistema de salud. Se requieren estudios de investigación de mejor calidad científica, que brinden la evidencia clínica necesaria para poder establecer los protocolos adecuados a cada sistema de salud.

## REFERENCIAS

1. Covid-19 - Recomendaciones para la atención de embarazadas y recién nacidos. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina, 15 de abril de 2020.
2. Protocolo: Coronavirus (covid-19) y Gestación (V6 - 23/4/2020). Servicio de Medicina Maternofetal, ICGON, Hospital Clínic, Barcelona.
3. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. Covid-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *AJOG MFM* 2020.
4. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
5. Information for healthcare professionals. Version 8: Published Friday 17 April 2020. Royal College of Obstetricians and Gynecologists.
6. FIMMF Coronavirus-Covid-19 Fundación Internacional de Medicina Materno Fetal Coronavirus (covid-19). Infection in Pregnancy. Uptodate II: Abril 1 2020.
7. Novel Coronavirus 2019 (covid-19) <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Novel-Coronavirus2019?IsMobileSet=false>

## Comentario sobre el Primer Congreso Argentino de Embriología Clínica

### Commentary on the First Argentine Congress of Clinical Embryology

Dr. Ignacio A. Moreno

Biólogo, Presidente de la Sociedad Argentina de Embriología Clínica (SAEC)  
Especialista en Embriología Clínica por la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR)  
Sociedad Argentina de Embriología Clínica. Nacimiento y primeros pasos

Robert Edwards y Patrick Steptoe son reconocidos como los grandes protagonistas de la medicina reproductiva moderna. Han sido inspiración para muchos, pero también fueron foco de críticas y prejuicios de colegas conservadores de la época. Ambos mostraron, quizá sin quererlo, que el nacimiento de un bebé *in vitro* es el fruto del esfuerzo y del trabajo en equipo. Médicos y embriólogos, enlazados en un objetivo común, son capaces de hacer historia.

La Embriología Clínica nace como un apéndice de la Medicina Reproductiva. Continúa creciendo hasta convertirse en un área de fundamental importancia para la reproducción humanamente asistida. La Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR) ha cobijado históricamente a los embriólogos clínicos e incentivado su formación continua. Las actividades científico-académicas organizadas por SAMeR y sociedades afines, como la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE), fueron desde hace tiempo el espacio donde los embriólogos argentinos podían comunicar sus avances a la comunidad científica. Viendo la necesidad de agruparse por intereses comunes, en 2001 se dio el primer intento de formación de una Sociedad de Embriólogos. Este hecho sentaría las bases para que en 2015, en plena evolución de la embriología clínica a nivel mundial, se creara la Sociedad Argentina de Embriología Clínica (SAEC).

SAEC es una de las únicas dos sociedades de embriólogos clínicos de Latinoamérica. Agrupa a más del 90% de los embriólogos argentinos e incluye los de otros países como Paraguay, Uruguay y Bolivia. Se han organizado cursos de formación continua, teóricos y *Hands on* para los distintos niveles de formación del embriólogo y se está trabajando en conjunto con la Sociedad

de Embriólogos de Brasil (Pronúcleo), ALMER, Red LARA y SAMeR, para llevar a lo más alto el nivel de la embriología clínica en la región.

Los frutos alcanzados en poco tiempo fueron un estímulo para seguir avanzando. El apoyo recibido por parte de esas sociedades, junto con proveedores y compañías farmacéuticas, se tradujo en fuerza y coraje para demostrar que SAEC nació, creció y se afianzó.

Los días 5 y 6 de septiembre de 2019, en el Hotel Novotel de la Ciudad de Buenos Aires, se llevó a cabo el Primer Congreso Argentino de Embriología Clínica.

El evento reunió a 320 inscriptos, con un 80% de asistencia. Un verdadero éxito. Se dieron cita reconocidos invitados nacionales e internacionales, entre ellos la gran Kay Elder, quien fuere discípula de Robert Edwards en la Clínica de Fertilidad de Bourn Hall, en Cambridge, Reino Unido. La Dra. Elder dejó a todo el público paralizado con dos alucinantes charlas sobre el detrás de la escena de la vida de Edwards y Steptoe y lo que significó lograr el nacimiento de Louise Brown.

Se articularon en perfecta simbiosis diferentes temáticas de medicina reproductiva, embriología clínica y ciencia básica. Trasplante de útero, desarrollo embrionario temprano, transferencia nuclear y de huso meiótico, control de calidad, edición genética, PGT, innovaciones tecnológicas en ART, estimulación ovárica, primeros pasos de la fertilización *in vitro*, marco legal del profesional embriólogo clínico, son algunas de las temáticas destacadas.

SAEC dio comienzo a su capítulo en la historia. Una historia donde la medicina y la embriología van de la mano. Una no puede prescindir de la otra; una no puede ser más que la otra. Cuando las decisiones son tomadas en conjunto, cuando se respetan ambas áreas, se asegura el éxito de cualquier clínica de reproducción asistida.

# La actividad física y el sedentarismo en relación con la calidad seminal en hombres saludables seleccionados como posibles donantes de semen

## *Physical activity and sedentary time in relation to semen quality in healthy men screened as potential sperm donors*

Bin Sun, Carmen Messerlian, Zhong-Han Sun, Peng Duan, Heng-Gui Chen, Ying-Jun Chen, Peng Wang, Liang Wang, Tian-Qing Meng, Qi Wang, Mariel Arvizu, Jorge E. Chavarro, Yi-Xin Wang, Cheng-Liang Xiong, An Pan

Hum Reprod 2019 Dec 1;34(12):2330-2339. doi: 10.1093/humrep/dez226.

### Resumen

**Pregunta de estudio:** La actividad física o el sedentarismo ¿están asociados a la calidad de los parámetros seminales?

**Respuesta resumida:** En hombres sanos seleccionados como posibles donantes de semen, se ha asociado una mayor movilidad espermática progresiva como total en aquellos que informaron mayor actividad física.

**Conocimiento previo:** Pese al supuesto efecto beneficioso de la actividad física moderada sobre la calidad del semen, los resultados de los estudios epidemiológicos no han sido concluyentes. Los estudios previos se realizaron principalmente en atletas o en parejas masculinas que buscaban tratamientos contra la infertilidad.

**Diseño, tamaño y duración del estudio:** Entre abril de 2017 y julio de 2018 se reclutaron hombres sanos, seleccionados como posibles donantes de semen, en el Banco de Semen de China, en la provincia de Hubei; 746 hombres completaron el largo cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) y proporcionaron repetidas muestras de semen ( $n = 5252$ ) durante un período aproximado de 6 meses.

**Participantes, materiales, ajustes y métodos:** Los equivalentes metabólicos totales (MET), los MET moderados a intensos y el tiempo sedentario se resumieron del IPAQ. La concentración espermática, la cantidad total de espermatozoi-

des, la movilidad progresiva y la movilidad total en muestras repetidas fueron determinadas por técnicos clínicos capacitados. Se aplicaron modelos de efectos mixtos para investigar las relaciones entre la actividad física y el tiempo sedentario junto con mediciones repetidas de los parámetros de calidad seminal.

**Resultados principales y rol de la oportunidad:** Después de ajustar por los múltiples factores de confusión, MET totales y MET moderados a intensos, ambos se asociaron con la movilidad espermática progresiva y total en forma positiva. Comparados con los hombres en los cuartiles más bajos, aquellos en los cuartiles más altos de los MET totales y de los moderados a intensos presentaron un incremento en la movilidad progresiva de 16,1% (IC 95%: 6,4 a 26,8%) y 17,3% (IC 95%: 7,5 a 27,9%), respectivamente, y un incremento de la movilidad total de 15,2% (IC 95%: 6,2 a 24,9%) y 16,4% (IC 95%: 7,4 a 26,1%), en ese orden. El sedentarismo no estuvo asociado con los parámetros de calidad seminal.

**Limitaciones y razones de precaución:** El IPAQ fue informado solo una vez por los participantes del estudio; los errores de medición fueron inevitables y pueden haber sesgado los resultados. Además, aunque se ajustaron para varios potenciales factores de confusión, aquellos no cuantificados no pueden descartarse por completo.

## **Impacto de la interrupción del ritmo circadiano en la función reproductiva de ratones hembra**

### ***Impact of circadian disruption on female mice reproductive function***

Thibault Bahougne, Mathilda Kretz, Eleni Angelopoulou, Nathalie Jeandidier, Valérie Simonneaux  
Endocrinology 2020;161(4). doi: 10.1210/endo/bqaa028.

#### **Resumen**

En las hembras de mamíferos, los ciclos reproductivos dependen tanto de la sincronización del reloj biológico al ciclo de luz/oscuridad como del balance entre la retroalimentación negativa y positiva del estradiol, cuya concentración varía durante la maduración del ovocito. En las mujeres, se ha observado que en ambientes donde se produce una interrupción del reloj biológico, por ejemplo, en trabajos con turnos rotativos, puede verse afectada la fertilidad y el éxito de los embarazos. El objetivo de este trabajo fue explorar los efectos del cambio en los ciclos de luz/oscuridad sobre la robustez de los ciclos estrales y sobre el pico preovulatorio de la hormona luteinizante (LH) en ratones hembra. Cuando los ratones fueron expuestos a un único cambio de adelantamiento o retraso de 10 horas en el encendido de la luz, el pico de LH y los ciclos estrales se recuperaron luego del tercer ciclo

estral. Por el contrario, cuando fueron expuestos a cambios crónicos (rotaciones sucesivas de adelantamiento de 10 horas en el encendido de la luz por 3 días, seguidas de retraso en 10 horas por 4 días), se afectaba en forma severa la actividad reproductiva. La mayoría de los ratones no mostraban pico de LH incluso al principio de los cambios crónicos. Aún más, el éxito gestacional de los ratones expuestos a cambios crónicos se encontró disminuido, dado que el número de crías fue dos veces menor en el grupo de cambios crónicos respecto del grupo de control. En conclusión, este estudio informa que la exposición de ratones hembra a una única fase de cambio en el ciclo luz/oscuridad tiene efectos reproductivos menores, mientras que la exposición crónica a cambios en este ciclo afecta en forma severa el pico de LH, lo que lleva a una disminución de la fertilidad.

SOCIEDAD ARGENTINA DE  
ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA

# Programa de formación continua

ABIERTA LA INSCRIPCIÓN A LOS  
CURSOS BREVES ONLINE

- SOP - Síndrome de Ovario Poliquístico.
- CLIMATERIO- Abordaje integral en prevención y tratamiento.
- INFERTILIDAD PRÁCTICA - Para tocoginecólogos.
- OSTEOPOROSIS - Diagnóstico y manejo práctico.
- LABORATORIO- En Endocrinología Ginecológica y Reproductiva.
- AMENORREAS - Manejo práctico de las alteraciones del ciclo y amenorreas.
- PATOLOGÍA TIROIDEA - Las enfermedades tiroideas en el ciclo de la mujer.
- ADOLESCENCIA - Actualización en adolescencia.
- ENDOCRINOPATÍAS - Endocrinopatías y embarazo.
- ANTICONCEPCIÓN - Lo que necesitas saber.

**Modalidad online.**  
**Totalmente autoadministrados.**

Los cursos otorgan créditos para la certificación del Título Especialista  
en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva.



**INSCRIBITE  
AHORA**

administracion@saegre.org.ar  
[www.saegre.org.ar](http://www.saegre.org.ar)



# ASOCIATE A SAEGRE

## BENEFICIOS EXCLUSIVOS



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

- Mantenemos el mismo costo que 2019.
- Al asociarte, 2 cursos Online gratis a elección.
- Acceso gratuito a nuestras Sesiones Científicas.
- Acceso gratuito a Highlights en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva.
- Envío de nuestra Revista SAEGRÉ (3 números por año).
- Descuentos en la inscripción de cursos online del Programa de Formación Continua.

**APROVECHÁ LAS VENTAJAS DE ASOCIARTE AHORA**



# VADEMECUM GINECOLOGÍA

Laboratorios Raymos

## ANEMIA

### **HIERROQUICK® 40**

Microesferas de Hierro Elemental 40 mg,  
Ácido Fólico 0,5 mg

### **HIERROQUICK® 80**

Microesferas de Hierro Elemental 80 mg,  
Ácido Fólico 1 mg

## ANTIBACTERIANO ANTIINFLAMATORIO ANTISÉPTICO

### **HIFAMONIL® POLVO**

Perborato de Sodio, Lauril Sulfato,  
Timol, Eucalipto

### **HIFAMONIL® CREMA**

Betametasona 0,1%, Gentamicina 0,1%,  
Miconazol 2%

## ATROFIA UROGENITAL

### **PROMECLIM®**

Promestrieno 10 mg

## CICATRIZACIÓN

### **CICATUL® NF**

Tríticum Vulgare, 2-Fenoxietanol

## CLIMATERIO

### **TANVIMIL® ISOFLAVONAS DUO**

Isoflavonas de Soja 40 mg, Hipérico 100 mg,  
Vitamina E 15 mg

### **TANVIMIL® GEL**

Isoflavonas de Soja 125 mg,  
Vitamina E 2 g

## DISPLASIA MAMARIA

### **TANVIMIL® EB6A**

Vitamina A 10.000 UI,  
Vitamina B6 100 mg, Vitamina E 300 mg

## HIGIENE ÍNTIMA

### **LACTIBÓN® pH 3.5**

Ácido Láctico

## HIPERTENSIÓN GESTACIONAL

### **HIPERMET®**

Metildopa 250 mg

### **HIPERMET®**

Metildopa 500 mg

## HORMONOTERAPIA

### **MAFEL® 100**

Progesterona Natural Micronizada 100 mg

### **MAFEL® 200**

Progesterona Natural Micronizada 200 mg

## INFECCIONES TGI

### **ASOLMICINA.DOX®**

Doxiciclina 100 mg

### **COLPOSAN®**

Clindamicina 100 mg + Ketoconazol 400 mg

### **HONGUIL®**

Tioconazol 300 mg

### **HONGUIL PLUS®**

Fluconazol 150 mg

### **TRICOFIN®**

Metronidazol 1 g

### **TRICOFIN® 500**

Metronidazol 500 mg

### **LACTIBÓN® ÓVULOS**

Ácido Láctico 190 mg

### **VAGICURAL PLUS®**

Metronidazol 400 mg, Polimixina B 5 mg,  
Miconazol 100 mg, Neomicina 45 mg,  
Centella Asiática 15 mg

## MULTIVITAMÍNICO

### **TANVIMIL® M**

Multivitamínico Multiminerale

## NÁUSEAS Y VÓMITOS EN EL EMBARAZO

### **TUERIS®**

Doxilamina 10 mg, Piridoxina 10 mg

## OBSTETRICIA

### **TANVIMIL® FÓLICO**

Ácido Fólico

## SÍNDROME PREMENSTRUAL

### **SUMAL®**

Bendroflumetiazida 2 mg,  
Dipirona 250 mg, Homatropina 2 mg

## VIROLOGÍA

### **VIROSUPRIL®**

Imiquimod 5%



Vuelta de Obligado 2775 (C1428ADS)  
Buenos Aires . Tel. (54 11) 2150-2220  
[www.raymos.com/laboratorios@raymos.com](http://www.raymos.com/laboratorios@raymos.com)



**NUEVO**

# Cistil<sup>®</sup>

S O L I F E N A C I N A

*El fin de la urgencia*



Por incontinencia  
o urgencia urinaria



...acceda de inmediato al tratamiento más **eficaz y seguro** del **Síndrome de Vejiga Hiperactiva**

Presentaciones:  
**CISTIL 5 y 10 mg**  
Envases  
conteniendo 30 comp.  
recubiertos



**1** SOLO  
**UNA**  
TOMA  
DIARIA.



**REDUCE LOS EPISODIOS DE URGENCIA**

*a los 3 días de iniciado el tratamiento.<sup>1</sup>*



**MINIMIZA SIGNIFICATIVAMENTE**

*la urgencia, gravedad y molestia.<sup>1</sup>*



**DISMINUYE NOTABLEMENTE**

*la sequedad de boca y el estreñimiento.<sup>1</sup>*



**TEMISLOSTALO**

1. Combroneiro Santos, Javier, Zungri Tejo Eduardo R. Solifenacin: Scientific evidence in the treatment of overactive bladder. Arch. Esp. Urol. vol 63 no 3 abr. 2010