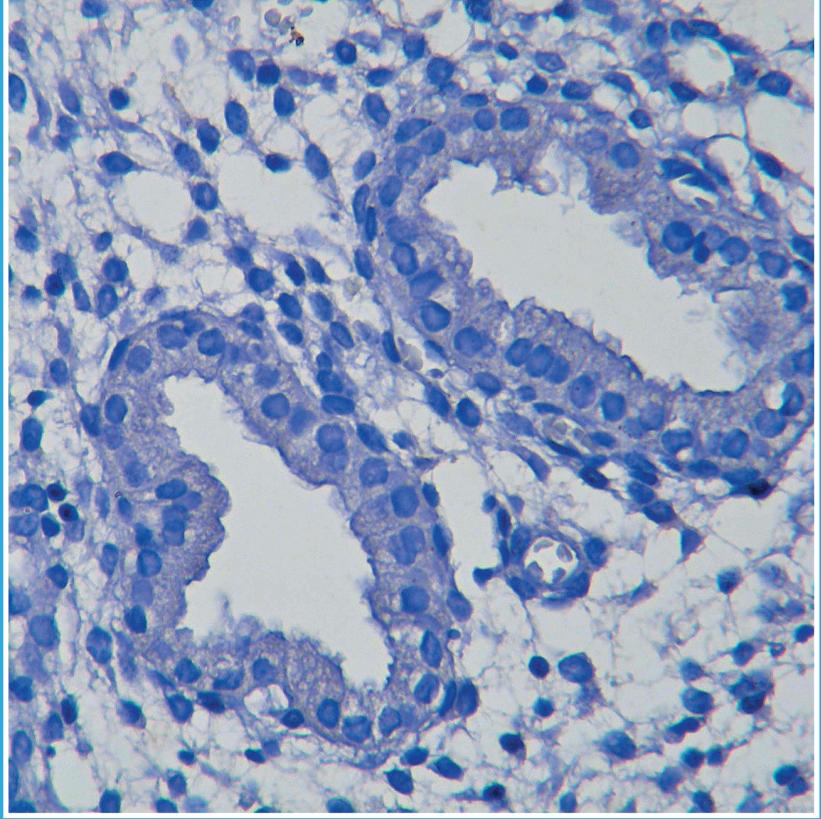


Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



Contenido de este número:

- Resultados obtenidos con el esquema de doble estimulación en pacientes con baja respuesta a la estimulación ovárica.
- Planificación familiar y deseo de procrear en personas transgénero y no binarias
- Esteroides anabólicos: impactos endocrinos y efectos adversos
- Atlas transcriptómico de célula única del endometrio humano durante el ciclo menstrual
- Análisis comparativo de diferentes técnicas de transferencia nuclear para evitar la transmisión de variantes de ADN mitocondrial
- Resultados de la estimulación ovárica y preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama con diferentes perfiles de receptores hormonales
- Identificación de biomarcadores de recurrencia en estadio temprano del cáncer de endometrio mediante el uso de herramientas bioinformáticas

ColpoEstriol[®] estriol

LA ALTERNATIVA ESTRÓGENA NATURAL



Presentaciones

Envases con 15 g de crema vaginal, con aplicador
Envases con 15 óvulos

Neo Pelvicillín

Metronidazol / Miconazol / Neomicina / Polimixina B / Centella Asiática

RÁPIDO ALIVIO DE LA SINTOMATOLOGÍA
DE LA VULVOVAGINITIS DESDE EL COMIENZO



Presentación

Envases con 6 óvulos



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 28 • Volumen XXVIII • N° 1 • Enero - junio de 2021 • 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. Dalia Abramovich, Bioquímica y Farmacéutica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora Independiente 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 Principal del CONICET, Laboratorio de Inmunofarmacología IQUBICEN-CONICET, Profesora Adjunta de la Universidad de Buenos Aires (UBA), CABA, Argentina.

Dra. S. Judith Setton, Médica especialista en Endocrinología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Médica del staff Halitus Instituto Médico.

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

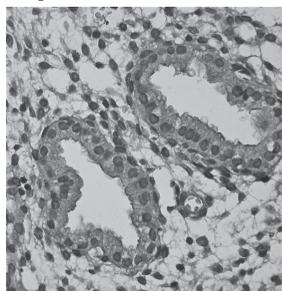
Edita:

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 28 • Volumen XXVIII • N° 1 • Enero - junio de 2021

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



Endometrio humano en fase proliferativa en el que se pueden observar en detalle glándulas y estroma.

Autora: Dra. Gabriela Meresman

Comité Científico

Presidente

Dr. Gabriel Fiszbajn

Integrantes

Dr. Manuel Nölting, Dr. Sebastián Gorzga; Dra. Nora Moses, Dra. Alicia Jawerbaum, Dr. Domingo Mugnolo

Directores de Cursos Bianuales

Curso Superior Buenos Aires

Prof. Dra. Blanca Campostrini, Dra. Karina Tozzi, Dra. Sandra Demayo, Dra. Valeria Servetti

Curso Superior Córdoba

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Dra. Viviana Mesch, Dra. Mercedes Lasaga, Dr. Domingo Mugnolo

Directores de Cursos Anuales

I Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva-Mendoza

Dra. Lorena Giannoni, Dra. Yamile Mocarbel, Dra. Sonia García, Dra. Sara Papa, Dra. Fabiana Sayegh

Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva-Patagonia

Dr. Fabián Gómez Giglio, Dra. Karina Sternberg, Dra. Carolina Yulan, Dra. Gisella Di Pietro

I Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva Santa Fe

Prof. Dr. Manuel Nölting, Dra. María Franchina, Dra. Delia Ostera, Dra. Fernanda González de Chazal, Dra. Soledad Belingeri

I Curso Internacional Universitario

Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Prof. Dr. Manuel Nölting, Prof. Dra. Blanca Campostrini, Prof. Dr. Natalio Kuperman, Dra. Sandra Demayo

Coordinadores de Cursos Bianuales

Buenos Aires

Dra. Silvana Perez Andrada, Dra. Cecilia López Screnci, Dra. Yanina Azas

Córdoba

Dra. Vanina Drappa, Dra. Bárbara Seybold, Dra. Solange Cieri

Coordinadores Cursos Anuales

Mendoza

Dra. Agustina Piacentini, Dra. Bárbara Seybold, Dra. Leticia Ojeda, Dra. Raquel Martín

Patagonia

Dra. Guadalupe Rolo, Dra. Ana Ferrer

Santa Fe

Dr. Martín Rotella, Dra. Carolina Simonet, Dra. Fernanda Lamuraglia

Curso Universitario Internacional

Dra. Valeria Servetti, Dra. Fernanda González de Chazal, Dra. Lorena Giannoni, Dra. Bárbara Seybold, Dra. Mercedes Lasaga, Dra. Carolina Simonet

Comité de Certificación y Recertificación

Coordinadoras: Dra. Alicia Jawerbaum, Dra. Laura Mitelberg

Miembros:

Dr. Manuel Nölting, Dra. María Belén Perez Lana

Comité de Comunicación Institucional

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Prof. Dra. Blanca Campostrini, Dra. Lorena Giannoni, Dra. Valeria Servetti, Dra. Fernanda González de Chazal, Dra. Yanina Azas

Directores Filiales

Filial Patagonia

Dr. Fabián Gómez Giglio
Dra. Carolina Yulan
Dra. Gisella Di Pietro

Filial NOA

Dr. Adrián Char

Filial Litoral

Dra. Graciela López
Dra. Mariana Degani

Filial Centro

Dra. María José Iturria
Dra. Delia Ostera
Dra. Sandra Antista

Filial Cuyo. Sede San Juan

Director: a definir

Filial Córdoba

Director:
Prof. Dr. Natalio Kuperman
Dr. José Sad

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

- Resultados obtenidos con el esquema de doble estimulación en pacientes con baja respuesta a la estimulación ovárica 1
Diego Gnocchi, Constanza Bezazian, Antonio Cattaneo, Marcela Irigoyen, Lautaro Tessari, María Laura Pisanelli, Estefanía Martínez y A. Gustavo Martínez

ACTUALIZACIÓN

- Planificación familiar y deseo de procrear en personas transgénero y no binarias 7
Sandra P. R. Magirena

REVISIÓN

- Esteroides anabólicos: impactos endocrinos y efectos adversos 12
Soledad Sosa, MD

ANÁLISIS CRÍTICOS POR EXPERTOS DE TRABAJOS SELECCIONADOS

- Atlas transcriptómico de célula única del endometrio humano durante el ciclo menstrual 20
Comentario: Dra. Rosa Inés Barañao

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

- Análisis comparativo de diferentes técnicas de transferencia nuclear para evitar la transmisión de variantes de ADN mitocondrial 22
Ariel Ahumada
- Resultados de la estimulación ovárica y preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama con diferentes perfiles de receptores hormonales 23
Claudia Lanari
- Identificación de biomarcadores de recurrencia en estadio temprano del cáncer de endometrio mediante el uso de herramientas bioinformáticas 26
Mónica Hebe Vazquez-Levin

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- Programación en el desarrollo del sistema reproductor femenino: una revisión 28

INDEX

ORIGINAL ARTICLE

- *Results obtained with the double stimulation scheme in patients with low response to ovarian stimulation* 1
Diego Gnocchi, Constanza Bezazian, Antonio Cattaneo, Marcela Irigoyen, Lautaro Tessari, María Laura Pisanelli, Estefanía Martínez, A. Gustavo Martínez

UPDATE

- *Family planning and desire to procreate in transgender and non-binary people* 7
Sandra P. R. Magirena

REVIEW

- *Anabolic steroids: endocrine impacts and adverse events* 12
Soledad Sosa, MD

CRITICAL ANALYSIS OF SELECTED ARTICLES: EXPERTS' OPINIONS

- *Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle* 20
Comment: Dra. Rosa Inés Barañao

ARTICLE COMMENT

- *Comparative analysis of different nuclear transfer techniques to prevent the transmission of mitochondrial DNA variants* 22
Ariel Ahumada
- *Outcomes of ovarian stimulation and fertility preservation in breast cancer patients with different hormonal receptor profiles* 23
Claudia Lanari
- *Identification of early stage recurrence endometrial cancer biomarkers using bioinformatics tools* 26
Mónica Hebe Vazquez-Levin

NOVEL ARTICLE

- *Developmental programming of the female reproductive system: a review* 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 20 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 40. 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, 2nd ed. rev. London: S. Paul; 1986:478.

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

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.

Resultados obtenidos con el esquema de doble estimulación en pacientes con baja respuesta a la estimulación ovárica

Results obtained with the double stimulation scheme in patients with low response to ovarian stimulation

Diego Gnocchi, Constanza Bezazian, Antonio Cattaneo, Marcela Irigoyen, Lautaro Tessari, María Laura Pisanelli, Estefanía Martínez y A. Gustavo Martínez

Medicina Reproductiva Fertilis, San Isidro, Buenos Aires, Argentina

E-mail: agmartinez@fertilis.com.ar

Correspondencia: agmartinez@fertilis.com.ar

Recibido: 30/1/2021 Aceptado: 20/2/2021

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

Resumen

Introducción: la práctica de realizar estimulación ovárica en la fase lútea, en los ciclos con baja respuesta a la estimulación ovárica en la fase folicular, puede dar como resultado una mayor cantidad de ovocitos en una menor cantidad de tiempo. Esta podría ser una buena estrategia para que las pacientes con baja respuesta obtengan mejores resultados.

Objetivo: comparar la cantidad de ovocitos obtenidos durante la estimulación ovárica en la fase folicular con aquellos logrados por estimulación en la fase lútea del mismo ciclo menstrual.

Materiales y métodos: se presenta un estudio clínico, observacional y retrospectivo. Se incluyeron 39 ciclos de 39 pacientes (edad promedio $38,9 \pm 3,6$ años) con indicación de fecundación *in vitro* o de criopreservación de ovocitos. Todas se realizaron una doble estimulación ovárica en el mismo ciclo menstrual. Como criterios de inclusión debían haber recibido, en ambas estimulaciones, dosis de gonadotrofinas ≥ 300 UI por día, esquema de antagonistas de la GnRH y descarga con análogos de la GnRH, además de haber obtenido ≤ 4 ovocitos en la primera aspiración folicular.

Resultados: no hubo diferencias significativas en el promedio de ovocitos totales ni ovocitos maduros recuperados en cada fase. Un 80% de las pacientes (31 de 39) del estudio tuvo un aumento del número de ovocitos totales y de ovocitos maduros en la sumatoria de ambas fases con respecto a la fase folicular.

Conclusiones: nuestro estudio podría contribuir a mejorar el tratamiento de las pacientes con una baja respuesta a la estimulación ovárica, para obtener mejores resultados reproductivos en un menor tiempo.

Palabras clave: estimulación ovárica, baja respuesta, recuperación de ovocitos.

Abstract

Introduction: the practice of performing ovarian stimulation in the luteal phase, in cycles with low response to ovarian stimulation in the follicular phase, can result in a greater number of oocytes in a shorter amount of time. This could be a good strategy for poor responding patients to get better results.

Objective: to compare the number of oocytes obtained during follicular phase ovarian stimulation, with those achieved by luteal stimulation of the same menstrual cycle.

Materials and methods: a clinical, observational and retrospective study is presented. 39 cycles of 39 patients (average age 38.9 ± 3.6 years) were included with indication of *in vitro* fertilization or cryopreservation of oocytes. They all performed double ovarian stimulation in the same menstrual cycle. As inclusion criteria they should have received in both stimulations doses of Gonadotrophins ≥ 300 IU per day, GnRH antagonist scheme and discharge with GnRH analogues and also have obtained ≤ 4 oocytes in the first follicular aspiration.

Results: there were no significant differences in the average total oocytes or mature oocytes recovered at each stage. 80% of patients (31/39) of the study achieved an increase in the number of total oocytes and mature oocytes in the summation of both phases, with respect to the follicular phase.

Conclusions: our study could help improve the management of those patients with a low response to ovarian stimulation, in order to obtain better reproductive results in a shorter time.

Key words: ovarian stimulation, low response, oocyte retrieval

INTRODUCCIÓN

Si bien se han publicado numerosos trabajos sobre las diferentes estrategias utilizadas en las pacientes con baja respuesta a la estimulación ovárica en los tratamientos de reproducción asistida

(TRA) de alta complejidad, hasta ahora no se ha podido identificar cuál de ellos es el más eficaz para mejorar los resultados. Una de las principales limitaciones en este punto es la falta de uniformidad en la definición de las pacientes con baja

respuesta, ya que hay al menos 41 definiciones diferentes¹. A pesar de esto último, se estima que la incidencia de las mujeres con baja respuesta ovárica que realizan TRA es de entre un 9% y un 24%², por lo que aquellas con baja respuesta representan un alto porcentaje de la población total en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad³.

En nuestra región, según los datos del Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida y del Registro Argentino de Fecundación Asistida, los casos de baja respuesta a la estimulación ovárica representan un 15% de los procedimientos efectuados anualmente en Argentina^{4,5}.

Es sabido que en los TRA, la tasa de nacidos vivos aumenta a mayor número de ovocitos recuperados, sobre todo en las pacientes mayores de 38 años⁶. Con el objetivo de lograr ese incremento en el número de ovocitos tanto en el grupo de pacientes de edad reproductiva avanzada como en aquellas que han tenido ciclos previos con baja respuesta a la estimulación ovárica, en los últimos años se ha comenzado a emplear el tratamiento de la doble estimulación ovárica o DuoStim. Este consiste en realizar la estimulación ovárica en la fase folicular y en la fase lútea del mismo ciclo menstrual^{7,8}. La aplicación de esta estrategia se basa en el aprovechamiento del crecimiento de diferentes cohortes de folículos durante un mismo ciclo menstrual⁹. Para ello, se han utilizado diferentes esquemas de estimulación en ambas fases, la mayoría con resultados muy alentadores¹⁰.

A partir de los resultados de estos trabajos, en Medicina Reproductiva Fertilis se les propuso a las pacientes que habían obtenido una baja respuesta a la estimulación ovárica en la fase folicular (≤ 4 ovocitos), realizar una segunda estimulación ovárica en la fase lútea del mismo ciclo menstrual, a fin de recuperar mayor cantidad de ovocitos e intentar obtener así mejores resultados reproductivos.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo fue comparar la cantidad de ovocitos y de embriones obtenidos durante la estimulación ovárica en la fase folicular con aquellos logrados por estimulación en la fase lútea del mismo ciclo menstrual y evaluar los resultados con ambas estimulaciones, en pacientes con una baja respuesta a la estimulación en la fase folicular (≤ 4 ovocitos MII), que estaban realizando estimulación ovárica para una fecundación *in vitro* o para la criopreservación de ovocitos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluaron de forma retrospectiva los resultados de 39 ciclos de 39 pacientes que realizaron doble estimulación ovárica en el mismo ciclo menstrual, para hacer posteriormente fecundación *in vitro* o criopreservación de ovocitos. Todos los ciclos se realizaron en Medicina Reproductiva Fertilis entre los meses de enero de 2019 y febrero de 2020.

La edad promedio de las pacientes fue de 38,9 \pm 3,6 años.

Las pacientes que realizaron la estimulación ovárica para hacer luego una fecundación *in vitro* tenían un promedio de 2,2 \pm 1,6 de tratamientos previos realizados.

Los criterios de inclusión para este trabajo fueron:

1- pacientes con indicación para fecundación *in vitro* o para criopreservación de ovocitos.

2- que hubieran tenido una baja respuesta a la estimulación en la fase folicular, definida como ≤ 4 ovocitos, habiendo recibido un esquema de estimulación con dosis adecuadas de gonadotropinas (≥ 300 UI por día).

3- que hubieran realizado una segunda estimulación ovárica en el mismo ciclo menstrual en el cual, en la estimulación en la fase folicular, se habían obtenido ≤ 4 ovocitos.

Las pacientes que presentaban malformaciones o adherencias uterinas, endometriosis, cirugía pélvica previa o historia de enfermedades infectocontagiosas quedaron excluidas del estudio. Solo se incluyeron varones con espermograma normal, según los parámetros del Manual de la OMS¹¹, por lo cual solo se tuvieron en cuenta casos que requerían fecundación *in vitro* convencional.

Tanto en la fase folicular como en la fase lútea la estimulación ovárica se realizó con el esquema publicado por Ubaldi⁹ con 150 UI diarias de rFSH (GONAL-F[®], Merck-Serono, Italia) y 150 UI diarias de rFSH + 75 UI diarias de rLH (Pergoveris[®], Merck-Serono, Italia) a partir del día 2 del ciclo, comenzando la administración de antagonista de GnRH (Cetrotide[®] 0,25 mg, Merck-Serono, Italia) desde el momento en el que el tamaño del folículo mayor alcanzara los 14 mm. La descarga de la ovulación se realizó con el uso de dos dosis del agonista de GnRH triptorelina (Gonapeptyl[®] Daily 105 μ g, Ferring, Suiza). Después de 5 días de la aspiración folicular, se continuó con la segunda estimulación en la fase lútea del mismo ciclo menstrual, con el mismo esquema utilizado anteriormente y luego se efectuó la segunda aspiración folicular.

En aquellos casos en los que se realizó fecundación *in vitro*, se hizo el cultivo hasta el día 3, momento en el cual se vitrificaron los embriones con el método Cryotop® (Kitazato, Japón). Los embriones desvitrificados se transfirieron empleando el ciclo natural para la preparación endometrial. En los que se realizó la criopreservación de ovocitos, se procedió a su desnudación 90 a 120 minutos luego de la aspiración folicular y se los vitrificó de inmediato con el método Cryotop®.

Tanto en la fase folicular como en la lútea se registraron las cancelaciones de los tratamientos, el número de ovocitos totales y el número de ovocitos maduros (metafase II). En los casos en los que se realizó fecundación *in vitro*, también se registró el número de embriones de 8 células en el día 3 y, en forma secundaria, en los que se efectuó la transferencia embrionaria se registraron las tasas de embarazo, de aborto y de nacimiento.

Para analizar el porcentaje de pacientes que se beneficiaron con el uso de la estrategia de doble estimulación se conformaron cuatro grupos:

Grupo 1: Pacientes que obtuvieron ovocitos maduros en ambas fases.

Grupo 2: Pacientes que obtuvieron ovocitos maduros solo en la fase folicular.

Grupo 3: Pacientes que obtuvieron ovocitos maduros solo en la fase lútea.

Grupo 4: Pacientes que no obtuvieron ovocitos maduros en ambas fases.

Análisis estadístico

Los datos continuos se presentan como media absoluta con desviación estándar. Las variables categóricas se presentan como frecuencia porcentual absoluta con intervalo de confianza del 95%. La prueba exacta de Fisher y la prueba de Kruskal-Wallis se utilizaron para evaluar las diferencias entre las variables categóricas y continuas, respectivamente. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

RESULTADOS

No se encontraron diferencias significativas entre la fase folicular y la fase lútea en cuanto al número de aspiraciones foliculares en las que se recuperaron ovocitos ni en las aspiraciones en las que se recuperaron ovocitos en metafase II. Tampoco hubo diferencias en el promedio de ovocitos totales recuperados ni en el promedio de ovocitos maduros recuperados en cada fase (Tabla 1).

	Fase folicular	Fase lútea	
Aspiraciones foliculares con recuperación de ovocitos	37/39 (95%)	38/39 (97%)	$p > 0,05$
Aspiraciones foliculares con recuperación de ovocitos maduros	29/39 (71%)	33/39 (85%)	$p > 0,05$
Promedio de ovocitos recuperados	2,3 ± 1,7	2,5 ± 1,6	$p > 0,05$
Promedio de ovocitos maduros recuperados	1,3 ± 1,2	1,5 ± 1,2	$p > 0,05$

Tabla 1: Resultado de las aspiraciones foliculares realizadas en la fase folicular y en la fase lútea

Al comparar el promedio de ovocitos totales recuperados en la fase folicular con el promedio del total de ovocitos recuperados en ambas fases, se observó una diferencia significativa a favor de la sumatoria de ambas fases (2,3 ± 1,7 contra 4,9 ± 1,8; $p < 0,001$). Lo mismo ocurrió cuando se comparó el promedio de ovocitos en metafase II recuperados en la fase folicular con el promedio del total recuperado en ambas fases (1,3 ± 1,2 contra 2,9 ± 2,0; $p < 0,001$).

Al realizar la comparación entre la fase folicular con la fase lútea según los grupos etarios ≤ 39 años (edad promedio 36,1 ± 2,6 años) y ≥ 40 años (edad promedio 41,8 ± 1,5 años), tanto dentro de cada grupo como entre ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) en cuanto al número de aspiraciones foliculares con recuperación de ovocitos, al número de aspiraciones foliculares con recuperación de ovocitos maduros, al promedio de ovocitos recuperados y al promedio de ovocitos maduros recuperados (Tabla 2).

En la Tabla 3 se comparan la edad promedio y el número de ciclos previos realizados en los cuatro grupos de análisis. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las dos variables analizadas.

Al analizar el promedio de ovocitos totales recuperados en la fase folicular con respecto al promedio del total de ovocitos recuperados en ambas fases en los cuatro grupos, se observaron diferencias significativas en los grupos 1 y 3 en favor de la sumatoria de ambas fases (Tabla 4).

Algo similar ocurrió al analizar el promedio de ovocitos en metafase II recuperados en la fase folicular con respecto al promedio del total de ovocitos en metafase II recuperados en ambas fases en los cuatro grupos, en que se observó una diferencia significativa en el grupo 1 en favor de la sumatoria de ambas fases. Los grupos 3 y 4 no se pudieron analizar estadísticamente (Tabla 5).

	≤ 39 años		≥ 40 años		
	Fase folicular	Fase lútea	Fase folicular	Fase lútea	
Aspiraciones foliculares con recuperación de ovocitos	19/20 (95%)	20/20 (100%)	18/19 (95%)	18/19 (95%)	p > 0,05
Aspiraciones foliculares con recuperación de ovocitos maduros	14/20 (70%)	16/20 (80%)	15/19 (79%)	18/19 (95%)	p > 0,05
Promedio de ovocitos recuperados	2,6 ± 1,7	2,4 ± 1,5	2,1 ± 1,6	2,6 ± 1,7	p > 0,05
Promedio de ovocitos maduros recuperados	1,3 ± 1,1	1,3 ± 1,2	1,4 ± 1,1	1,8 ± 1,0	p > 0,05

Tabla 2: Resultado de las aspiraciones foliculares realizadas en la fase folicular y en la fase lútea según los grupos etarios ≤ 39 años y ≥ 40 años.

Grupo	Fase folicular	Fase lútea	N	Edad promedio	Intentos realizados
1	Con M II	Con M II	24	39,0 ± 4,0	1,9 ± 0,9
2	Con M II	Sin M II	4	38,8 ± 3,3	2,5 ± 1,9
3	Sin M II	Con M II	7	40,1 ± 2,6	2,6 ± 2,5
4	Sin M II	Sin M II	4	36,3 ± 2,1	3,3 ± 2,6

Tabla 3: Edad promedio e intentos realizados en los cuatro grupos de análisis. M II: metafase II.

Grupo	Fase folicular	Fase lútea	N	Fase folicular	Ambas fases	
1	Con ovocitos	Con ovocitos	24	2,7 ± 1,8*	5,5 ± 2,7**	p < 0,0001
2	Con ovocitos	Sin ovocitos	4	2,0 ± 1,9	3,8 ± 3,6	p > 0,05
3	Sin ovocitos	Con ovocitos	7	1,3 ± 1,0*	3,6 ± 2,2**	p < 0,05
4	Sin ovocitos	Sin ovocitos	4	2,3 ± 1,7	4,0 ± 2,2	p > 0,05

Tabla 4: Comparación de los ovocitos recuperados en la fase folicular con los recuperados en ambas fases.

*, **Difieren significativamente.

Grupo	Fase folicular	Fase lútea	N	Fase folicular	Ambas fases	
1	Con M II	Con M II	24	1,9 ± 1,0*	3,9 ± 1,7**	p < 0,0001
2	Con M II	Sin M II	4	1,5 ± 1,0	1,5 ± 1,0	p > 0,05
3	Sin M II	Con M II	7	0,0 ± 0,0	1,7 ± 1,0	N/A
4	Sin M II	Sin M II	4	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	N/A

Tabla 5: Comparación de los ovocitos en metafase II recuperados en la fase folicular con los recuperados en ambas fases

M II: metafase II; N/A: no analizable. *, **Difieren significativamente.

De acuerdo con los resultados, en un 80% (31 de 39) de las pacientes en las que se aplicó la estrategia de doble estimulación ovárica (grupos 1 y 3). Se observó un aumento en el número absoluto de ovocitos en metafase II recuperados en la sumatoria de ambas fases con respecto a la fase folicular.

Al analizar los 33 casos en los que se realizó fecundación *in vitro*, no se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) en el número de ovocitos fecundados que alcanzaron el estadio de 8 células en el día 3 de cultivo entre los obtenidos en la fase folicular (13 de 37; 35%) y en la fase lútea (16 de 43; 37%).

Al momento de la redacción del presente trabajo, se había realizado la transferencia embrionaria en el día 3 a 22 pacientes (76% del total) y quedaban en espera de la transferencia 7 pacientes. Se obtuvo una tasa de embarazo del 18% (4 de 22) y se produjo un aborto en la semana 12 de desarrollo. Finalmente, se registró una tasa de niños nacidos vivos del 14% (3 de 22).

DISCUSIÓN

Al igual que en varios informes publicados, este trabajo muestra un incremento estadísticamente significativo del número de ovocitos totales y en metafase II obtenidos con la estrategia de

doble estimulación ovárica, sin diferencias significativas en el número total de ovocitos ni en el número de ovocitos en metafase II recuperados en la fase folicular con aquellos obtenidos en la fase lútea^{7,9,12}.

Sus resultados coinciden con reportes en los que también se emplearon rFSH y rLH para la estimulación ovárica⁹ y, además, con otros en los que se utilizaron esquemas con letrozol, citrato de clomifeno, HMG o corifolitropina alfa¹²⁻¹⁴. Sin embargo, algunos trabajos encontraron diferencias en los resultados de los ovocitos recuperados entre ambas fases. Mientras que un informe mostró mejores resultados en la fase folicular¹⁵, otro halló mejores resultados en la fase lútea¹⁶.

En el presente trabajo hemos observado, en el análisis de los resultados obtenidos por grupos, un marcado beneficio de esta estrategia en los grupos 1 y 3. En primer lugar, el grupo 1 es el de las pacientes que lograron obtener ovocitos maduros en ambas fases. En este grupo es claro el beneficio de la doble estimulación. En segunda instancia, también en el grupo 3, las pacientes fueron favorecidas por la doble estimulación, aunque en este grupo no fue posible la aplicación de una herramienta estadística porque el resultado de la fase folicular fue 0 (cero). En números absolutos, hay un aumento en el número de ovocitos en metafase II, producto de la obtención de estos en la fase lútea ($1,7 \pm 1,0$ ovocitos en metafase II). Dado que el número absoluto de ovocitos en metafase II aumenta a expensas de los obtenidos en la fase lútea en ambos grupos, podemos decir que el 80% (31 de 39) de las pacientes de este trabajo retrospectivo se benefició con el uso de ese esquema de estimulación ovárica.

En las pacientes que realizaron fecundación de sus ovocitos y posterior transferencia embrionaria, tenemos al día de hoy solo resultados parciales, ya que no se han transferido todas ellas. Hemos obtenido una tasa de nacido vivo similar a la informada por otros trabajos que emplean el esquema de doble estimulación ovárica^{7,9,17}. Ya que en la bibliografía el consenso referido a las pacientes con baja respuesta ovárica es que la tasa de nacido vivo es menor del 10% (18), nuestros resultados refuerzan la opinión de diversos autores con respecto a las ventajas de la doble estimulación ovárica en el mismo ciclo en este tipo de pacientes^{19,20}. Esto está relacionado con el hecho de que, al obtener un mayor número de ovocitos en un mismo ciclo, aumenta la posibili-

dad de tener un embrión viable para conseguir el embarazo a corto plazo.

Una ventaja adicional de esta estrategia es que, al aumentar el número de ovocitos para fecundar, aumenta el número de embriones viables. También hay evidencia en la bibliografía de que a mayor número de ovocitos en metafase II se obtiene un mayor número de embriones euploides²¹. Más aún, recientemente se ha demostrado que la tasa de embriones euploides no difiere entre los provenientes de ovocitos obtenidos en la fase folicular o en la fase lútea⁹. Una de las fortalezas de esta estrategia es que permite disminuir el tiempo de búsqueda de embarazo, lo cual es fundamental en las pacientes con baja respuesta ovárica. La demora en conseguir resultados se traduce en cansancio físico, gran carga emocional y frustración, que hacen que las pacientes abandonen los tratamientos^{22,23}. La modalidad de doble estimulación disminuye el tiempo que implica realizar dos estimulaciones de la manera tradicional, lo cual demandaría más tiempo, y evita que en la espera hasta la realización del segundo tratamiento se deteriore aún más la reserva ovárica. Por lo tanto, este grupo de pacientes podría obtener beneficios de la doble estimulación y lograr mejores resultados en menor tiempo.

Es importante mencionar a las pacientes que desean criopreservar ovocitos de forma electiva y, sobre todo, a las pacientes oncológicas que criopreservarán sus ovocitos y a aquellas de edad reproductiva avanzada, pese a que tengan buena reserva ovárica. Todas ellas se verían beneficiadas con la obtención de una mayor cantidad de ovocitos en menor cantidad de tiempo.

Una limitación de esta estrategia, cuando se la utiliza para realizar una fecundación *in vitro*, es que no se puede hacer la transferencia de embriones en fresco debido al desfase con la ventana de implantación y es necesario criopreservar los embriones obtenidos. Sin embargo, es sabido que la criopreservación no afecta la capacidad del embrión de implantarse y, por consiguiente, tampoco afecta la tasa de embarazo^{24,25}.

Nuestros resultados nos alientan al empleo de la doble estimulación durante las fases folicular y lútea en el mismo ciclo menstrual, ya que proporciona más oportunidades para recuperar ovocitos tanto en las pacientes con baja respuesta, con la producción de embriones con un potencial de desarrollo similar, como en las que desean criopreservar un mayor número de ovocitos.

REFERENCIAS

1. Baerwald A, Pierson R. Ovarian follicular waves during the menstrual cycle: physiologic insights into novel approaches for ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2020; 114:443-57.
2. Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril* 2011;96:1058-61.
3. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new? *Biomed Res In.* 2014;2014:352098.
4. SAMeR. Registro Argentino de Fecundación Asistida. Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR) 2018. Disponible en: http://www.samer.org.ar/pdf/Datos_rafa_2018.pdf.
5. Zegers-Hochschild F, Crosby JA, Musri C, Borges de Souza MC, Martínez AG, Amaral Silva A, et al. Assisted reproductive techniques in Latin America: the Latin American Registry, 2017. *RBM Online* 2020;1:44-54.
6. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400135 treatment cycles. *Hum Reprod* 2011;26:1768-74.
7. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programs (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online* 2014;29:684-91.
8. Kuang Y, Hong Q, Chen Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2014;101:105-11.
9. Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alviggi C, et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril* 2016;105:1488-95.
10. Vaiarelli A, Cimadomo D, Conforti A, Schimberni M, Giuliani M, D'Alessandro P, et al. Luteal phase after conventional stimulation in the same ovarian cycle might improve the management of poor responder patients fulfilling the Bologna criteria: a case series. *Fertil Steril.* 2020; 113:121-30.
11. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edn. Geneva: World Health Organization. 2010.
12. Alsbjerg B, Haahr T, Elbaek HO, Laursen R, Povlsen BB, Humaidan P. Dual stimulation using corifollitropin alfa in 54 Bologna criteria poor ovarian responders - a case series. *Reprod Biomed Online* 2019;385:677-82.
13. Madani T, Hemat M, Arabipour A, Khodabakhshi SH, Zolfaghari Z. Double mild stimulation and egg collection in the same cycle for management of poor ovarian responders. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019;48:329-33.
14. Rashtian J, Zhang J. Luteal-phase ovarian stimulation increases the number of mature oocytes in older women with severe diminished ovarian reserve. *Syst Biol Reprod Med* 2018;64:216-9.
15. Bourdon M, Santulli P, Maignien C, Pocate-Cheriet K, Marcellin L, Chen Y, et al. The ovarian response after follicular versus luteal phase stimulation with a double stimulation strategy. *Reprod Sci* 2020;27:204-10.
16. Boots CE, Meister M, Cooper AR, Hardi A, Jungheim ES. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2016;33:971-80.
17. Liu C, Jiang H, Zhang W, Yin H. Double ovarian stimulation during the follicular and luteal phase in women ≥ 38 years: a retrospective case-control study. *Reprod Biomed Online* 2017;35:678-84.
18. Polyzos NP, Nwoye M, Corona R, Blockeel C, Stoop D, Haentjens P, et al. Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online* 2014;28:469-74.
19. Baerwald A, Pierson R. Ovarian follicular waves during the menstrual cycle: physiologic insights into novel approaches for ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2020;114:443-57.
20. Sighinolfi G, Sunkara SK, La Marca A. New strategies of ovarian stimulation based on the concept of ovarian follicular waves: From conventional to random and double stimulation. *Reprod Biomed Online* 2018;37:489-97.
21. Irani M, Canon C, Robles A, Maddy B, Gunnala V, Qin X, et al. No effect of ovarian stimulation and oocyte yield on euploidy and live birth rates: an analysis of 12 298 trophectoderm biopsies. *Hum Reprod* 2020;35:1082-9.
22. Bosch E, Bulletti C, Copperman AB, Fanchin R, Yarali H, Petta CA, et al. Delphi TTP Consensus Group. How time to healthy singleton delivery could affect decision-making during infertility treatment: a Delphi consensus. *Reprod Biomed Online* 2019;38:118-30.
23. Modest AM, Wise LA, Fox MP, Weuve J, Penzias AS, Hacker MR. IVF success corrected for drop-out: use of inverse probability weighting. *Hum Reprod* 2018;33:2295-301.
24. Bosch E, De Vos M, Humaidan P. The future of cryopreservation in assisted reproductive technologies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:67.
25. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update* 2017;23:139-55.

Planificación familiar y deseo de procrear en personas transgénero y no binarias

Family planning and desire to procreate in transgender and non-binary people

Sandra P. R. Magirena

Médica Especialista Certificada en Ginecología y en Ginecología Infanto-Juvenil

Sexóloga Clínica con Perspectiva de Género

Miembro de la Comisión Directiva, SAGIJ

Miembro del Comité Contra las Violencias, Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Correspondencia: sandra.magirena@gmail.com

E-mail: sandra.magirena@gmail.com

Recibido: 12/8/2021 Aceptado: 12/9/2021

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

Resumen

En este artículo me propongo hacer un breve recorrido sobre la importancia de la formación profesional en la atención de personas transgénero y, particularmente, cómo encarar la consejería tanto en anticoncepción como en planificación familiar.

Para ello, seguiré los estándares de cuidado y calidad de la salud integral de las personas sugeridos por los organismos internacionales y las leyes nacionales de Argentina.

Palabras clave: Personas transgénero, anticoncepción, planificación familiar

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2020; Vol. XXVIII N° 1 Enero - junio de 2021: 7-11

Abstract

In this article I propose to make a brief overview of the importance of professional training in the care of transgender people, and particularly how to face counseling in both contraception and family planning

Following the standards of care and quality of the integral health of people suggested by international organizations and National laws in Argentina.

Key words: transgender people, contraception, family planning

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2020; Vol. XXVIII N° 1 Enero - junio de 2021: 7-11

Las personas cuya identidad de género no concuerda con el sexo asignado al nacer y no están conformes con sus caracteres sexuales secundarios, se autodefinen como personas transgénero (varón transgénero, asignado mujer al nacer; mujer transgénero, asignada varón al nacer).

Hay personas que no se identifican con ninguno de los géneros binarios establecidos y no requieren modificaciones corporales y se autodenominan de género fluido o no binarias.

Durante muchos años, esta condición se consideró una patología, hasta que en 2015 se la retiró del capítulo de los "trastornos sexuales" y se la incluyó como *no conformidad con el género o incongruencia de género* y quedó solo el diagnóstico de *disforia de género* como entidad para tener en cuenta en la realización de un tratamiento¹.

En la República Argentina, con la de la Ley de Identidad de Género sancionada en 2012, la denominación *disforia de género* ha sido erradicada,

ya que no se necesita ninguna indicación médica o jurídica para definir la identidad de una persona, basta con su autopercepción para respetar sus derechos.

Las personas transgénero buscan asesoramiento en el equipo de salud para adecuar su cuerpo; las personas no binarias en general no, pero suelen tener dificultades a la hora de atender su salud por no sentirse cómodas o aceptadas por el sistema.

Recordemos aquí la Ley 26.529 sobre los Derechos del Paciente en su relación con los profesionales y las instituciones de la salud, la asistencia, trato digno y respetuoso, intimidad, confidencialidad, autonomía de voluntad, información sanitaria e interconsulta médica².

Sabemos, y así lo demuestran las publicaciones, que las personas con identidades diversas tienen menor índice de calidad de vida, menor acceso a los sistemas de salud y menor accesibilidad laboral³.

Los tratamientos utilizados para acompañar los procesos de cambio de identidad de género pueden ser hormonales y/o quirúrgicos y dependerán del deseo de adecuación de la persona. Deben ser llevados a cabo por un equipo interdisciplinario siguiendo las normativas desarrolladas en las guías internacionales y nacionales de atención a la salud transgénero⁴.

¿De qué hablamos cuando nos referimos a planificación familiar? Quizá sea un término pasado de moda, ya que hoy nos enfrentamos a un concepto de familia muy diferente al del siglo pasado.

Familia, según el modelo anterior, era pensar en una mamá cismujer y en un papá cisvarón. Hoy sabemos que el género ha revolucionado y desconstruido y, por lo tanto, esa mirada sobre lo que se entiende por familia, también.

Las parejas heterosexuales optarán por adoptar un método anticonceptivo en concordancia con su deseo o no de lograr un embarazo.

¿Pero qué pasa con las personas transgénero o no binarias? ¿Cómo pensamos la consejería fuera de nuestros prejuicios o perspectiva con la que miramos la orientación sexual del otro?

Durante mucho tiempo, y hasta comienzos de este siglo, asociábamos la reproducción humana a la sexualidad; de hecho, la única manera biológica de procrear a un ser humano era el coito heterosexual.

Los avances vertiginosos en las técnicas de reproducción asistida han separado claramente la sexualidad de la reproducción, afortunadamente; hoy ya no es necesario el coito heteronormativo para lograr una gestación y la sexualidad queda así totalmente desprendida del acontecimiento biológico y disponible enteramente para el disfrute y el placer.

Por lo tanto, como dice la OMS, todas las personas tienen derecho a tener una vida sexual satisfactoria y segura, y a gozar de la plena capacidad de reproducirse y de la libertad de decisión.

Volvamos al concepto de familia. Hoy, mamá y papá, dos mamás, dos papás, un solo progenitor, familia ampliada son algunos de los modelos.

Esto se correlaciona con las nuevas formas de hogares en el mundo, donde aún sigue siendo mayoritaria la pareja conviviente con sus hijos.

El ser humano tiende a buscar compañía para criar a sus hijos por una cuestión antropológica y cultural, pero cada vez son más las familias monoparentales.

Volviendo al tema de este artículo, entonces ¿cómo nos paramos los agentes de salud sexual

y reproductiva cuando nuestros consultantes son personas no binarias o transgénero?

Una pregunta para hacernos sería: ¿tenemos en cuenta la posible parentalidad en el momento de acompañar a las personas con una orientación sexual diferente o con una identidad sexual diversa?

Acorde con las normas y guías internacionales, la preservación de la fertilidad y el deseo de gestar es un tema que debe ser discutido y valorado antes del inicio de los tratamientos hormonales cruzados y, sobre todo, antes de los tratamientos quirúrgicos.

La Ley 26.862 sobre Reproducción Asistida, en su artículo 8, explicita claramente el derecho a la cobertura prevista para la guarda de gametos o tejidos reproductivos en caso de verse afectada la fertilidad futura por tratamientos médicos (no aclara de qué tipo) o quirúrgicos⁵.

¿Cómo encarar, entonces, la consejería en salud reproductiva en personas transgénero? Por todo lo expuesto, consideramos que este tema genera desafíos y cambios de estrategias en la práctica clínica.

La autonomía de una persona para decidir cuándo o si deseará parentar es un tema central y ético para tener en cuenta en los temas de salud.

Pensemos que cada vez son más las personas que inician su transición en la adolescencia y todos sabemos que preguntar a un adolescente acerca de sus deseos de familia no es fácil, ya que es un tema que, en general, no está en sus planes a corto plazo.

De acuerdo con las normas internacionales del Comité de Ética de Medicina Reproductiva de Norteamérica, las guías de la Sociedad de Endocrinología y las normativas de la *World Professional Association for Transgender Health* (WPATH), el tema de la fertilidad futura debe analizarse antes del comienzo de cualquier tratamiento de transición médico o quirúrgico⁴.

No hay suficiente evidencia aún de cuáles serán los resultados a largo plazo de los tratamientos o técnicas de fertilización asistida o subrogación en personas transgénero o no conformes con el género. Por ello, debemos ser cautelosos y trabajar en la interdisciplina basados en estrictos criterios de experiencia y respaldo académico.

Cada vez son más las personas que no optan por la hormonización cruzada completa y utilizan en ocasiones bajas dosis hormonales o ninguna, sin intervención en su cuerpo (personas no binarias o fuera del género).

Otro aspecto para tener en cuenta en el rol del profesional es con qué perspectiva enfrentaremos el tema de la salud transgénero.

- ¿Cómo miramos las cuestiones de género hoy?
 - ¿Qué lentes nos ponemos?
 - ¿Cómo nos enfrentamos a la equidad/igualdad?
 - ¿Entendemos que hoy el punto de inflexión es la anticoncepción?
- Desvincular la reproducción de la sexualidad y empezar a ver que la reproducción humana se logra sin acto sexual y develar que el goce es un derecho humano.

La inclusión de las temáticas de género no es algo que los agentes de salud tengamos en mente, ya que pertenecen a otras disciplinas como la sociología o la antropología y están poco desarrolladas en el currículo de formación médica, lo que nos puede llevar a cometer errores por sesgos o juicios de valor, y a no comprender los procesos sociales y culturales que inciden en el desarrollo y el mantenimiento de los padecimientos.

Nuestro aprendizaje se basa en contenidos biológicos, donde los procesos sociales, culturales y psicológicos son anecdóticos y carecemos de información sistemática sobre otras modalidades de atención.

Y es aquí donde la persona “diferente” no encaja en nuestro esquema y la tendencia es que lo que no está en la norma sea anormal.

Celebro que existan estos espacios y que se haya flexibilizado la perspectiva de la mirada del género en el sistema de salud.

Durante 2019 recorrí diferentes centros de fertilidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires conversando sobre estos temas, ya que cada vez son más las consultas de personas no binarias o del mismo sexo que desean parentar y el abanico de posibilidades es cada vez mayor, por lo que dije antes: salir del modelo coitocéntrico, cisheteronormativo y aceptar las múltiples variables de goce y placer que la sexualidad ofrece y, por otro lado, confiar en los avances que las técnicas de reproducción asistida ofrecen y que esto sea un derecho para todas las personas.

Para ilustrar una realidad que nos atraviesa, contaré una historia.

Martín es un varón transgénero que hoy tiene 25 años y comenzó la transición hormonal a los 21. Está en pareja con Mónica, de 24 años, mujer transgénero que comenzó su transición hormonal hace 2 años.

Ambos conservan su anatomía de nacimiento y se atienden en hospitales públicos. Martín

está desocupado y Mónica es docente. Viven en el AMBA, no tienen vivienda propia y conviven con la mamá de Martín.

Después de 2 años de convivencia, deciden tener un hijo. Manifiestan sus deseos a los profesionales tratantes de ambos y no reciben una respuesta clara, al decir de ellos: “nos daban mucha vuelta”, “no hay cobertura para los procedimientos”, “mejor sería que adoptaran”, como si todas estas respuestas fueran reales o sencillas en nuestro país. Entonces deciden, de mutuo acuerdo, suspender los tratamientos hormonales y probar por su cuenta. Mónica recupera sus erecciones, Martín retoma sus ciclos y “tuvimos sexo como para tener un bebé, lo hacíamos así, para eso”. Al cabo de unos meses, Martín empieza a sentir tensión en sus mamas, deja de menstruar y allí vuelve a consultar a su centro de salud, y la respuesta fue “¡no puede ser!”.

Y sí, fue. Martín cursaba un embarazo de 4 meses. Lo que vino después fue bastante desagradable para ambos. Desconocimiento por parte del equipo de salud, rechazo, malestar. No voy a detallar los momentos del parto y el puerperio, que coinciden plenamente con la violación de los derechos de las personas y se encuadran dentro de la violencia obstétrica.

Nació una bebé asignada mujer por sus genitales y los padres eligieron un nombre no binario. Depresión puerperal, dificultades y malestares al volver al cuerpo no deseado por ambos y serios problemas de asistencia y seguimiento para retomar los tratamientos y acompañar la crianza.

Llegan a mi consulta luego de 2 años del parto para conversar sobre la posibilidad de una cirugía de adecuación del tórax. Casi finalizando la entrevista y luego de realizar el chequeo ginecológico de rutina a Martín, pregunto cómo están en la esfera sexual y Mónica me dice que a veces tiene relaciones coitales y Martín no quiere que ella use preservativo, “¿puede volver a quedar embarazado?”, me pregunta.

¿Qué pasa con las personas trans luego de un embarazo?

Si bien no hay una data exacta sobre los embarazos postransición, sabemos que existe una menor calidad de cuidados en la salud y, en general, hay barreras en la atención de los varones trans, sobre todo durante el embarazo. Muchas personas eligen cuidados y partos fuera del sistema de salud, con las posibles complicaciones que esto puede acarrear. También sabemos que

existe un 12% más de prevalencia de depresión posparto que en la población de mujeres heterosexuales^{6,7}.

Si bien no hay datos estadísticos significativos, puede observarse mayor riesgo de hipertensión en el embarazo, parto prematuro y diabetes gestacional.

Esta es una realidad que nos llega cada vez más a la consulta y para la cual debemos estar preparados.

No solo es importante hablar sobre fertilidad al inicio o el seguimiento de hormonizaciones cruzadas, también debemos hablar sobre anticoncepción.

¿Sabemos cuáles son los efectos de los tratamientos hormonales cruzados sobre la fertilidad? Los estudios demuestran que los efectos de los estrógenos y antiandrógenos en las mujeres trans pueden ser variados. En un estudio multicéntrico donde se analizaron los testículos extirpados a mujeres trans bajo tratamiento hormonal, la espermatogénesis no se vio alterada en un 24% de los casos. De este modo, podemos ver la heterogeneidad de las modificaciones según los distintos autores⁸.

En los varones trans, el inicio del tratamiento con testosterona lleva a los ovarios a la atrofia folicular y produce inicialmente un estado de ovario poliquístico. Tengamos en cuenta que en el síndrome del ovario poliquístico los ovarios recuperan la ovulación aun sin tratamiento, por eso no debemos dar por sentado que al iniciar con testosterona la anovulación ocurrirá inmediatamente. Hay estudios en los que después de un año de uso de testosterona hubo pocos cambios ováricos y se mantuvo la capa de folículos primordiales en la corteza (69%)⁹.

También se ha observado la persistencia de la actividad endometrial en varones androgenizados, lo que podría explicar algunos casos de sangrado esporádico¹⁰.

Por todo lo expuesto, debemos estar atentos y pensar en la salud reproductiva cuando atendemos a personas transgénero o no binarias.

¿Cómo encaramos la consejería en las personas transgénero?

Los ginecólogos estamos muy entrenados en el manejo de la anticoncepción, pero solemos dar por sentado que la orientación sigue siendo hetero. Tenemos que empezar a pensar en cuerpos gestantes o con potencialidad de gestar.

En una encuesta realizada a 211 varones trans, se informaron 60 (17%) embarazos. De ellos, 36%

no tomaba testosterona y 13,8% sí lo hacía. Algunos la utilizaban de forma discontinua y decidieron suspender al aceptar el embarazo. Hubo 7 abortos, 5 en las personas que usaban testosterona, 5 sangrados durante la gestación y no acudieron al centro de salud. Muchos aceptaron el embarazo con temores por el tratamiento hormonal, sin conocer los posibles efectos teratogénicos de la testosterona¹¹.

El dato más inaceptable: el 50% de ellos no fue interrogado por sus médicos acerca del deseo de fertilidad.

Más datos nos muestran que 27% de los varones trans con vagina y sexo con varones no usaban ningún método anticonceptivo¹².

Es muy importante que nos centremos en la salud general como un todo y no generar miedos o estigma.

Las personas transgénero con útero deben recibir consejería y podrán utilizar un dispositivo intrauterino, un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel o píldoras de gestágenos, más la recomendación del uso de preservativo. También es necesario asesorar en la utilización de la anticoncepción de emergencia¹³. Otra opción posible de anticoncepción sería el uso de un implante, ya que no tiene estrógenos y, además, favorecería la amenorrea, pero no hay aún publicaciones que evalúen los posibles efectos secundarios con el uso de testosterona y etonogestrel.

Las mujeres transgénero que sean orquiectomizadas solo recibirán asesoramiento en prevención de las infecciones de transmisión sexual.

Respecto de la concepción, si bien la mayoría de los varones trans elige adoptar, la posibilidad de la subrogación u otras medidas de preservación pretratamiento deberían ser esclarecidas a lo largo de las consultas.

Quiero destacar la importancia de tratar estos temas, sobre todo la anticoncepción en la población adolescente, ya que las estadísticas marcan un mayor riesgo de relaciones no consentidas, violencia y *bullying*. Menos del 13% discute temas de salud sexual con los profesionales y el riesgo de embarazo es dos veces mayor que en la población cisheterosexual³.

¿Qué pasa con los hijos de las personas transgénero? Poco se sabe acerca de los resultados a largo plazo, pero lo que podemos decir es que los mayores impactos psicoemocionales se pueden observar si la transición de los padres se hace cuando los hijos han crecido. En un seguimiento

a 12 años de niños nacidos por procedimientos en parejas transgénero, no se han observado problemáticas psicoemocionales ni incongruencias de género en ellos¹⁴.

Entonces, ¿cuál sería el rol de los profesionales?

Tener una actitud abierta y comprensiva, animarse a usar lenguaje inclusivo, capacitarse en cómo trabajar en salud transgénero, hablar de planificación familiar y preservación de gametos, rechazar lo heteronormativo y heterosexista, no juzgar, ser concientes de las barreras a las cuales se enfrentan.

Nos queda pendiente: seguir investigando los avances en fertilidad, evaluar las interacciones de los métodos anticonceptivos con los tratamientos hormonales, los efectos a largo plazo sobre la salud de los tratamientos hormonales cruzados y la interrupción legal del embarazo, teniendo en cuenta las causales de salud integral.

Toda la literatura médica coincide en la falta de información y capacitación profesional en salud transgénero y en la importancia de poder acompañar a las personas diversas con el único propósito de mejorar su calidad de vida y su salud integral.

Las consideraciones clínicas futuras para tener en cuenta son desafíos a los cuales nos enfrentamos los profesionales de la salud:

- Discutir temas de fertilidad y preservación de gametos antes de transicionar.
- Incluir a los padres de los adolescentes en la toma de decisiones.
- Reevaluar y chequear el tema de la reproducción.
- Considerar las leyes de cada región y los aspectos éticos.
- Tener en cuenta la maduración psicológica del consultante y las comorbilidades.
- Evaluar los factores de riesgo de los tratamientos hormonales de por vida.
- Trabajar siempre con modelos transdisciplinarios.
- Discutir e investigar acerca de nuevos métodos anticonceptivos.
- Tener presente que la testosterona no es un método anticonceptivo y que puede ser teratogénica.
- Evaluar constantemente la capacitación profesional.
- Establecer prioridades en la educación y los cuidados de la salud,
- Tener en cuenta la disociación entre el rol parental y la identidad y cómo esto repercute en la decisión a la hora de formar una familia¹⁵.

Se necesita mucha más información y tiempo de evolución para poder evaluar los resultados e ir acompañando los nuevos protocolos que puedan surgir a medida que aprendamos juntos, los profesionales y las personas que nos consultan. Mente abierta, de principiante, sin juzgar y flexible a los cambios.

REFERENCIAS

1. DSM-5® Disponible en: https://dsm.psychiatryonline.org/pbassets/dsm/update/Spanish_DSM5Update2016.pdf
2. Ley 26529. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/160000-164999/160432/norma.htm>
3. Global Health Burden and Needs of Transgender Populations: A Review. *Lancet* 2016 Jul 23;388(10042):412-36.
4. <https://www.wpath.org/publications/soc>
5. <https://www.argentina.gob.ar/tema/hogar/hijo/fertilizacion-asistida>
6. Obedin-Maliver J, Makadon HJ. Transgender men and pregnancy. *Obstet Med* 2016;9:4-8.
7. Light AD, Obedin-Maliver J, Sevelius JM, Kerns JL. Transgender men who experienced pregnancy after female-to-male gender transition. *Obstet Gynecol* 2014;124:1120-7.
8. Feigerlová E, Pascal V, Ganne-Devonoc MO, Klein M, Guerci B. Fertility desires and reproductive needs of transgender people: Challenges and considerations for clinical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019 Jul;91(1):10-21.
9. De Roo C, Lierman S, Tilleman K, et al. Ovarian tissue cryopreservation in female-to-male transgender people: insights into ovarian histology and physiology after prolonged androgen treatment. *Reprod Biomed Online* 2017;34:557-66.
10. Grimstad FW, Fowler KG, New EP, et al. Uterine pathology in trans-masculine persons on testosterone: a retrospective multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220(3):257.e1-257.e7.
11. Maxwell S, Noyes N, Keefe D, Berkeley AS, Goldman KN. Pregnancy outcomes after fertility preservation in transgender men. *Obstet Gynecol* 2017;129:1031-4.
12. Cipres D, Seidman D, Cloniger C 3rd, Nova C, O'Shea A, Obedin-Maliver J. Contraceptive use and pregnancy intentions among transgender men presenting to a clinic for sex workers and their families in San Francisco. *Contraception* 2017;95:186-9.
13. Klein DA, Arnold JJ, Reese ES. Provision of contraception: key recommendations from the CDC. *Am Fam Physician* 2015;91:625-33.
14. Chiland C, Clouet AM, Golse B, Guinot M, Wolf JP. A new type of family: Transmen as fathers thanks to donor sperm insemination. A 12-year follow-up exploratory study of their children. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 2013;61(6):365-70
15. Cocchetti C, Ristori J, Romani A, Maggi M, Fisher AD. Hormonal treatment strategies tailored to non-binary transgender individuals. *J Clin Med* 2020 May 26;9(6):1609.

Esteroides anabólicos: impactos endocrinos y efectos adversos

Anabolic steroids: endocrine impacts and adverse events

Soledad Sosa, MD

División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires
Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Av Córdoba 2351, 5° piso, sala 2, CP 1120, CABA

E-mail: drasoledadsosa@yahoo.com.ar

Recibido: recibido 15/12/2020 Aceptado: 15/1/2021

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

Resumen

La síntesis proteica es un proceso anabólico clave en la función celular, altamente estimulado por la testosterona. A partir de este esteroide anabólico, se desarrollaron múltiples derivados con el objetivo primordial de mejorar el rendimiento físico y atlético.

A fines del siglo pasado, el uso se extendió subrepticiamente fuera de la esfera competitiva y respondió, en algunos casos, exclusivamente a objetivos estéticos. Los regímenes utilizados pueden superar entre 10 y 30 veces los niveles fisiológicos y los efectos adversos afectan diversos sistemas (reproductivo, cardiovascular, hepático, renal, dermatológico, musculoesquelético), las funciones orgánicas (hematopoyesis, coagulación) y el comportamiento.

El uso de esteroides anabólicos es un problema de salud pública huérfano, que mayoritariamente involucra a una población joven, por lo demás sana. Es de vital importancia reconocer la magnitud del problema y encarar un abordaje que incluya la prevención y el tratamiento a nivel poblacional.

Palabras clave: esteroides anabólicos, hipogonadismo, efectos adversos.

Abstract

Protein synthesis is a major anabolic process key for cell function, and it is highly induced by testosterone. Multiple compounds derivative of this anabolic steroid have been assembled for performance enhancing objectives.

At the end of the twentieth century, anabolic use spread throughout the competitive milieu, owing to esthetical reasons in many cases. Anabolic plans include androgen doses between 10 to 30-fold the physiological level. Adverse events affect many systems (reproductive, cardiovascular, hepatic, renal, dermatologic, musculoskeletal), organic functions (hematopoiesis, coagulation) and behavior.

Anabolic steroids use is an unrecognized public health concern that affects young people mainly. It is of utmost importance to acknowledge the magnitude of the issue to enable an integral approach, including prevention and treatment in a population scale.

Key words: anabolic steroids, hypogonadism, adverse events.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2020; Vol. XXVIII N° 1 Enero - junio de 2021: 12-19

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2020; Vol. XXVIII N° 1 Enero - junio de 2021: 12-19

INTRODUCCIÓN

El anabolismo corresponde al proceso biológico por el cual, a partir de moléculas simples, se forman moléculas complejas mediante el uso de energía, proceso base para la síntesis de los componentes de las células¹. La síntesis proteica es un proceso anabólico clave para la función celular^{2,3} y la testosterona es un importante mediador endógeno de este proceso.

Además de los efectos anabólicos de la testosterona, son bien conocidos sus efectos androgénicos relacionados con el desarrollo del tracto genital masculino y los caracteres sexuales secundarios⁴.

En función de este esteroide anabólico, se desarrollaron múltiples derivados con el objetivo primordial de mejorar el rendimiento físico y atlético, y se minimizaron los efectos androgénicos. Sin embargo, no existen compuestos esteroides anabólicos puros; todos conservan una actividad androgénica en proporción variable, representada por el índice anabólico:androgénico¹.

La capacidad de estimular la masa muscular y reducir el tejido adiposo⁵ también ha sido un efecto buscado con objetivos estéticos.

Al igual que su precursor, los esteroides anabólicos pueden verse afectados por las mismas vías metabólicas: 5 α -reducción (en el tracto urogenital masculino, la piel, el hígado y las glándulas sebáceas) y aromatización (en el tejido adiposo). Ambas transformaciones son indeseables en los esteroides anabólicos por la potente actividad androgénica generada por la 5 α -reducción o la conversión en compuestos con actividad estrogénica mediante la aromatización¹.

Reseña histórica

Hace más de 6000 años, la intuición respecto de la producción testicular de una sustancia causante de la agresividad de los animales llevaba a la castración de estos para facilitar su domesticación⁴. Pero recién en 1849, Arnold Berthold propuso que una sustancia

sanguínea determinaba la imagen y la conducta en los gallos. Describió la disminución del tamaño de la cresta, la pérdida del interés por las hembras y la conducta agresiva masculina con la orquitectomía, que se recuperaba luego de la reimplantación tisular^{4,6}.

La primera experiencia en los seres humanos correspondió a Charles Brown-Sequard, quien publicó, en 1889, los resultados de su estudio de autoadministración subcutánea de fluido orquíptico de origen porcino y canino, al que atribuyó múltiples beneficios, como el aumento de la fuerza, de la habilidad mental y de la flujometría urinaria⁴. Más tarde se reveló que, debido al rápido metabolismo hepático de la testosterona natural y a la baja dosis administrada, difícilmente los efectos observados podrían atribuirse al tratamiento^{6,7}.

Finalmente, en 1935, el grupo holandés encabezado por Ernst Laqueur aisló la testosterona, sintetizada el mismo año de forma simultánea por dos equipos de investigación: uno alemán, liderado por Adolf Butenandt y Günter Hanisch; y otro suizo, a cargo de Leopold Ruzicka y Albert Wettstein, ambos ganadores del Premio Nobel de Química en 1939⁸. En la década siguiente, se desarrollaron múltiples derivados sintéticos de la testosterona que pronto superaron la suma de 200 compuestos⁹.

Los esteroides anabólicos se usaron para aumentar la agresividad de los soldados durante la Segunda Guerra Mundial y el rendimiento físico en el levantamiento de pesas, en el fisiculturismo y en los atletas olímpicos de muchas naciones hasta su prohibición, en 1967, por parte del Comité Olímpico Internacional^{1,3,4,10}.

En el campo terapéutico, la testosterona se aplicó en muchas patologías: anemia crónica, quemaduras, sarcopenia asociada al envejecimiento o al HIV/sida, cáncer de mama hormonodependiente refractario, disfunción sexual femenina posmenopáusica, alteraciones metabólicas óseas, hipogonadismo y anticoncepción masculina, entre otras^{1,4}.

A partir de la década de 1980, con el asesoramiento de las guías *underground* de manejo de los esteroides anabólicos, comenzó a extenderse su uso entre los deportistas no profesionales, no siempre con objetivos de rendimiento físico sino, en muchos casos, con objetivos estéticos acordes con los patrones culturales occidentales vigentes¹⁰. Se describió una nueva entidad de trasfondo psiquiátrico denominada “dismorfia muscular o vigorexia” (o *anorexia nervosa reversa*) de expresión predominante en los varones, caracterizada por la autopercepción de una figura corporal frágil y delgada, a pesar de presentar la realidad contraria¹¹.

Luego de ser considerada una práctica ilegal, se convirtió en la *epidemia escondida*, de la que los pacientes no hablan y sobre la cual los médicos, muchas veces, no preguntamos¹².

EPIDEMIOLOGÍA

No resulta simple evaluar la prevalencia de una entidad esquiiva al sistema de salud. Se estima que la prevalencia global es de 3,3% (6,4% en hombres y 1,6% en mujeres) y que presenta una tendencia ascendente¹³. Se observa con mayor frecuencia su uso en círculos recreativos respecto de los competitivos (18,4% contra 13,4%), debido a la realización de controles de dopaje en los últimos¹³. De hecho, entre los asistentes a gimnasios, se halló una tasa de uso de esteroides anabólicos de entre 15% y 30%¹⁴.

En Estados Unidos se realizaron estudios de prevalencia en adolescentes del último año de la escuela secundaria a través de encuestas anónimas sobre el uso de “esteroides”, y el 6,6% de los 3403 encuestados reconoció hacerlo, 27% de ellos con objetivos estéticos¹⁵. Sin embargo, como las preguntas no se referían explícitamente al uso de esteroides anabólicos (solo disponibles en el mercado ilícito en ese momento), dieron lugar a respuestas afirmativas erróneas que sobreestimaron la prevalencia¹⁰.

En una encuesta a fisiculturistas, 93% refirió el uso de al menos otra sustancia para optimizar el rendimiento, excluidos los esteroides anabólicos y 53% señaló el consumo de otras sustancias ilícitas¹⁶.

Por el contrario, la prevalencia real se encuentra subestimada en la práctica clínica: los pacientes no lo refieren como antecedente o hábito actual debido a la convicción de que los médicos no se encuentran capacitados al respecto y, en sentido inverso, no constituye una pregunta habitual en la anamnesis, a diferencia de otros hábitos como el consumo de tabaco, alcohol u otras drogas ilícitas. Además, la mayoría de los usuarios son personas jóvenes que rara vez presentan patología o complicaciones agudas asociadas al uso de esteroides anabólicos que motiven consultas médicas y, quizá, la exposición no ha alcanzado la duración suficiente para ocasionar complicaciones a largo plazo¹⁰.

MECANISMO DE ACCIÓN

La forma anabólica activa a nivel muscular corresponde a la testosterona, ya que no se describió actividad de la 5 α -reductasa local¹.

Debido a la baja biodisponibilidad oral de la testosterona, se introdujeron distintos cambios en los derivados anabólicos para optimizar el perfil farmacocinético⁶:

- La alquilación en posición 17 α reduce el metabolismo hepático y da lugar a compuestos activos por vía oral, pero que presentan alta tasa de hepatotoxicidad.
- La esterificación del grupo hidroxilo en posición 17 β proporciona una mayor liposolubilidad y retrasa la absorción.
- Los cambios en la estructura del núcleo esteroideo tienen distintos efectos: disminuir el metabolismo, aumentar la afinidad por el receptor androgénico, evitar la aromatización, entre otros.

Todos estos cambios permiten aumentar el índice anabólico:androgénico de los compuestos (Figura 1) y reducir los efectos no deseados asociados a las acciones androgénicas por 5 α -reducción o estrogénicas por aromatización (Figura 2).

Estos efectos no se producen en los hombres hipogonádicos con reemplazo androgénico en dosis fisiológicas, debido a la saturación de los receptores de testosterona, que logran los efectos androgénicos

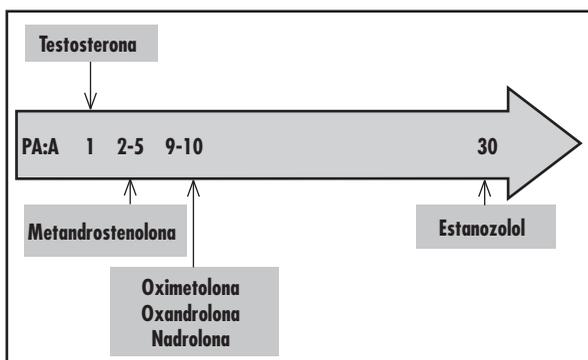


Figura 1: Potencia anabólica:androgénica (PA:A) de los compuestos esteroides anabólicos. Adaptada de referencia 1.

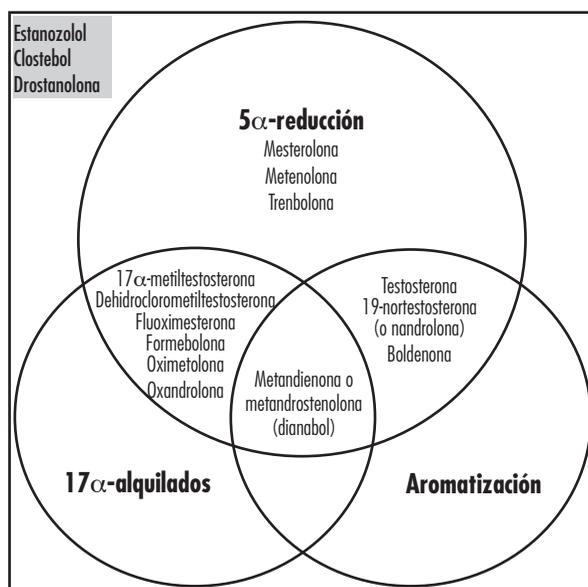


Figura 2: Esteroides anabólicos pasibles de aromatización, 5 α -reducción y 17 α -alquilados (absorbibles por vía oral). Adaptada de referencias 11 y 13.

buscados¹⁷. Los efectos anabólicos requieren dosis mayores, que inducirían el aumento de la expresión de los receptores androgénicos^{18,19}. La presencia de polimorfismos del receptor androgénico (número de repeticiones del triplete CAG en el exón 1) puede generar diferente magnitud de respuesta¹². Otro mecanismo diferencial de acción de los esteroides anabólicos involucra la formación de distintos complejos proteicos coactivadores o correpresores luego de la unión de distintos esteroides anabólicos al receptor androgénico, que determina diferentes perfiles de actividad y distintos efectos¹.

No se conocen los genes regulados por los andrógenos en el músculo, pero las biopsias musculares de usuarios de esteroides anabólicos muestran mayor expresión de las formas embrionarias de la miosina, desarrollo de miotúbulos y nuevos núcleos. En conclusión, se produce un aumento del número y del tamaño de los miocitos^{5,20}.

Los atletas utilizan regímenes administrados por vía oral o intramuscular de esteroides anabólicos combinados (*stack* o apilado o "piramidal", es decir, dosis crecientes-decrecientes), en dosis supra fisiológicas que superan entre 10 y 30 veces los niveles fisiológicos, durante ciclos de semanas a meses, intercalados con períodos sin esteroides anabólicos para evitar la pérdida de sensibilidad y permitir la recuperación de la regulación endógena, sin que haya evidencia que avale la práctica²¹. También combinan inhibidores de la aromatasa o moduladores selectivos de los receptores estrogénicos para evitar los efectos adversos, con la misma falta de evidencia científica que lo justifique^{3,12,22}.

EFFECTOS ADVERSOS

Los esteroides anabólicos, además de producir los efectos musculares buscados, generan efectos adversos que afectan diversos sistemas y funciones orgánicas: reproductivo, cardiovascular, hepático, renal, dermatológico, musculoesquelético, hematopoyesis, coagulación y comportamiento (Figura 3)^{4,23}.

Existe evidencia que apoya la presencia de variaciones genéticas que podrían influir en la predisposición individual a la aparición de efectos adversos y en los resultados de las pruebas de dopaje²⁴.

Efectos adversos reproductivos

Hipogonadismo hipogonadotrófico: el uso de esteroides anabólicos se asocia a la alteración de la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal por efecto directo a través de los receptores androgénicos e indirecto por aromatización a derivados estrogénicos³.

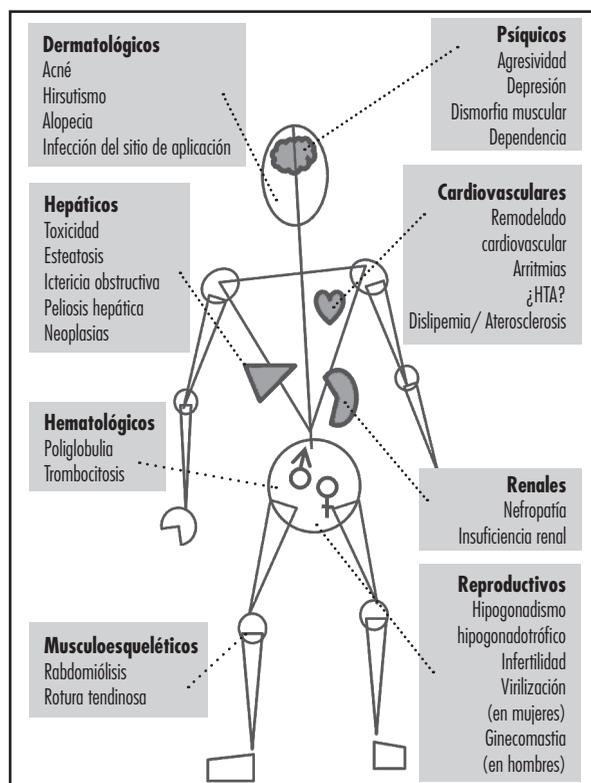


Figura 3: Efectos adversos de los esteroides anabólicos.

Se produce un aumento del deseo sexual durante el período de uso y síntomas de hipogonadismo luego de la suspensión: disminución de la libido (57%) y disfunción eréctil (27%), reducción del volumen testicular, cambios en los parámetros espermáticos (concentración, morfología y motilidad, por disminución de los niveles de testosterona intratesticular, esencial para la espermatogénesis) y ginecomastia en los hombres^{3,22,25,26}.

En las mujeres, presenta alteraciones menstruales, hirsutismo, acné, alopecia de patrón androgénico, atrofia mamaria y uterina, y signos de virilización (cambios en la voz, clitoromegalia)²³. Es importante considerar que las alteraciones menstruales pueden producirse aun sin el uso de esteroides anabólicos en los atletas de alto rendimiento, en las disciplinas con alto gasto energético, asociadas a la distribución anormal o a la reducción extrema del tejido adiposo, en los trastornos de la conducta alimentaria y en el estrés psíquico²⁷. Se informan, además, cambios conductuales como un aumento de la libido, del apetito y de la agresividad¹⁶.

El hipogonadismo hipogonadotrófico asociado a los esteroides anabólicos en ambos sexos puede cursar con alteraciones del ánimo, fatiga, baja masa ósea, dislipidemia/aterosclerosis y aumento del riesgo cardiovascular¹².

En la evaluación bioquímica hormonal, se sugiere solicitar la medición de gonadotropinas (hormona

luteinizante [LH] y foliculoestimulante [FSH]), testosterona total y libre, estradiol, globulina ligadora de andrógenos y estrógenos (GLAE) y prolactina. La espermatogénesis se evalúa mediante un espermograma y la medición de la hormona antimülleriana y de la inhibina B^{21,28}.

La evidencia acerca de la evolución del hipogonadismo luego de la suspensión de los esteroides anabólicos es escasa y proviene de informes y de series de casos²³. El modelo más aproximado corresponde al de la anticoncepción masculina con testosterona, aunque los regímenes no sean equivalentes ni equipotentes, y considerando que algunos metabolitos de los esteroides anabólicos pueden persistir activos por depuración lenta, incluso 6-12 meses tras la suspensión de su uso²⁹. En el análisis de 30 estudios con inclusión de 2.023 hombres eugonádicos antes del tratamiento anticonceptivo, se observó una recuperación de la espermatogénesis en el 67% de los casos a los 6 meses, en el 90% a los 12 meses y en el 100% de los pacientes a los 24 meses. Las mejores tasas de recuperación se presentaron con la menor duración del tratamiento, el uso de preparaciones de menor duración de acción, la mayor concentración espermática basal, la supresión espermática más rápida con el tratamiento y los menores niveles de LH basales^{12,25}.

Christou et al. realizaron una revisión sistemática y un metanálisis de efectos adversos reproductivos de los esteroides anabólicos e incluyeron 33 estudios en la primera (con 1766 usuarios y 2113 controles; la mayoría hombres, ya que solo 4 estudios incluyeron únicamente a mujeres) y 11 estudios. Describieron la recuperación de los niveles de gonadotropinas entre las 13 y las 24 semanas después de la suspensión de los esteroides anabólicos, pero con niveles de testosterona por debajo de los basales a las 16 semanas y argumentaron un daño prolongado del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal o una atrofia testicular. La recuperación espermática se documentó en tiempos variables, entre 8 y 30 semanas. Propusieron que menor duración y menores dosis de esteroides anabólicos, menor edad y mayores niveles basales de testosterona podrían asociarse a mayor "plasticidad" del eje y permitir una recuperación más rápida y más completa²⁷.

Un estudio transversal de casos y controles que comparó usuarios actuales, usuarios previos y controles, halló que los usuarios de esteroides anabólicos no solo permanecían con niveles de testosterona sérica y volumen testicular menores que los con-

troles, incluso 2 años después del cese, sino que también persistían los síntomas de hipogonadismo (depresión, fatiga, disfunción eréctil y libido disminuida)²⁶. Sin embargo, en estos casos no se puede descartar la existencia de una patología reproductiva previa al uso de los esteroides anabólicos o la persistencia del uso encubierto de estos para paliar los síntomas de hipogonadismo. Otro estudio reciente de diseño transversal informó una recuperación total de la función esteroidogénica y espermatogénica, con mayor velocidad de la primera en comparación con la segunda (7-9 meses contra 10-14 meses)²¹.

Dado que no se cuenta con guías de manejo del hipogonadismo asociado al uso de esteroides anabólicos que incluyan tratamientos estandarizados en función de la evidencia, solo se mencionarán las opciones disponibles y las bases fisiopatológicas que las hacen pasibles de consideración.

En los hombres que no manifiestan deseo de fertilidad inmediato y presentan síntomas de hipogonadismo tolerables, la primera opción, luego de suspendidos los esteroides anabólicos, consiste en esperar la recuperación espontánea del eje sin intervención farmacológica. De lo contrario, para reducir los síntomas de hipogonadismo, que podrían impulsar el reinicio del uso de los esteroides anabólicos, se ha propuesto la indicación de un reemplazo hormonal acotado en el tiempo, con dosis fisiológicas decrecientes de testosterona, combinado o no con moduladores selectivos de los receptores estrogénicos para disminuir el bloqueo regulador central.

En los casos en los que el deseo de fertilidad sea próximo, podría considerarse la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) subcutánea para inducir la producción de testosterona y, por la normalización de los niveles intratesticulares, la espermatogénesis. La recuperación de esta última requiere, en ocasiones, la adición de FSH recombinante. Dado que tanto el uso de testosterona como de hCG que genere niveles hormonales suprafisiológicos puede obstaculizar y retrasar la recuperación de la regulación endógena normal, es necesario ser cuidadoso con la dosis y el tiempo de tratamiento^{28,30}. El uso de moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (citrato de clomifeno) o de inhibidores de la aromatasas (anastrozol) también se propone a fin de evitar estos efectos del tratamiento³¹. Para paliar los síntomas disfuncionales eréctiles, se podrían emplear, temporalmente, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa^{28,30}.

El tratamiento en las mujeres se encuentra aún menos delineado, pero siempre la suspensión de los esteroides anabólicos es la prioridad.

Ginecomastia: el crecimiento de tejido mamario en el hombre se debe al desequilibrio hormonal androgénico:estrogénico secundario al hipogonadismo o por la presencia de componentes con actividad estrogénica derivados de esteroides anabólicos aromatizables (con unión no saturada entre los carbonos 4 y 5)¹². Es un efecto indeseado que muchas veces los usuarios intentan solapar con la utilización concomitante de tamoxifeno, otro modulador selectivo de los receptores estrogénicos.

El registro danés informa que 1 de cada 7 usuarios de esteroides anabólicos debió ser tratado por ginecomastia y el 50% fue sometido a una intervención quirúrgica, lo que ocasiona un considerable costo en salud³².

Efectos adversos cardiovasculares

Los niveles fisiológicos de testosterona tienen efectos beneficiosos en el sistema cardiovascular: mejoran la función endotelial, producen vasodilatación coronaria y reducen el tono vascular³³. Por el contrario, los niveles suprafisiológicos provocan efectos adversos por diferentes mecanismos: remodelación cardiovascular, arritmias, trombosis, eritrocitosis y dislipidemia^{3,12}.

El ejercicio induce una hipertrofia miocárdica fisiológica sin limitaciones funcionales, a diferencia de los esteroides anabólicos, que inducen una hipertrofia con reducción de la fracción de eyección¹². El desarrollo de miocardiopatía hipertrófica presenta un patrón cicatrizal particular (diferente de la cardiopatía isquémica), que justificaría la disfunción diastólica y la aparición de arritmias ventriculares³⁴.

Los datos respecto del efecto de los esteroides anabólicos sobre la tensión arterial son contradictorios, debido tal vez al bajo número de individuos incluidos en los estudios y a la falta de mecanismos causales aclarados³.

Tanto la aromatización de los esteroides anabólicos a compuestos estrogénicos como la acción directa son potencialmente protrombóticos por estimulación de la síntesis de los factores de la coagulación y la agregación plaquetaria^{12,35}.

El uso de esteroides anabólicos se asocia a una reducción de los niveles de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y a un aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de los triglicéridos por modificaciones de la actividad enzimática hepática responsable de su metabolismo³⁶.

Efectos adversos hepáticos

Los compuestos 17 α -alquilados, diseñados para evitar la inactivación durante el paso hepático y, por lo tanto, pasibles de administración por vía oral,

producen alteraciones enzimáticas lisosomales y mitocondriales (involucradas en el metabolismo de los fármacos) y depósito de colesterol que genera esteatosis hepática-esteatohepatitis por efecto tóxico directo o a través del estrés oxidativo^{12,28}. Pueden manifestarse por hiperbilirrubinemia y ligera elevación de las transaminasas de carácter reversible o cursar con parámetros bioquímicos normales³⁷.

Más rara vez pueden producir peliosis hepática, que consiste en la proliferación y dilatación de los sinusoides hepáticos con formación de cavidades quísticas de contenido sanguíneo y riesgo de rotura. También se observó hiperplasia nodular y neoplasias hepáticas (adenomas y, menos a menudo, carcinomas)^{3,28}.

Efectos adversos renales

Se describen distintos grados de insuficiencia renal por mecanismos aún no esclarecidos³. La creatinina como único marcador puede no ser precisa, ya que también refleja el aumento de la masa muscular¹². Algunos autores alegan un daño tubular por depósito de ácidos biliares en el contexto de una colestasis o por rabdomiólisis³⁸. También se describieron casos de proteinuria y síndrome nefrótico con evidencia de glomerulosclerosis focal y segmentaria³⁹. Los efectos adversos renales son, en general, de aparición tardía y evolución variable³⁸.

Efectos adversos dermatológicos

Suelen ser manifestaciones de aparición temprana y se deben a la presencia de receptores androgénicos a nivel cutáneo³. Se caracterizan por la presencia de acné (17-50% de los usuarios), seborrea, alopecia y foliculitis. Se explican por hipertrofia de las glándulas sebáceas, mayor contenido lipídico y aumento de la colonización bacteriana^{6,28}. Además, puede haber infecciones en el sitio de aplicación y estrías por rápido crecimiento muscular²⁸.

Efectos adversos musculoesqueléticos

La hipertrofia muscular y el aumento de la fuerza con el uso de esteroides anabólicos se producen de manera más acelerada que la adaptación del tejido conjuntivo y, sumados al ejercicio con alta carga, podrían predisponer a la rotura tendinosa. Sin embargo, no hay estudios que provean evidencias contundentes¹².

Efectos adversos neuropsiquiátricos

Se informaron efectos agudos y crónicos: el uso de altas dosis de esteroides anabólicos aumenta la autoestima, la agresividad y la ansiedad, y disminuye la concentración, lo que da lugar a cuadros de manía

o hipomanía¹². Por otro lado, la suspensión desencadena síntomas depresivos, posiblemente asociados al hipogonadismo, e ideación suicida⁴⁰.

Las alteraciones estructurales cerebrales detectadas por resonancia magnética, como el afinamiento cortical cerebral y la reducción de materia gris total y putaminal, podrían relacionarse con la alteración del control de impulsos⁴¹. Aunque estos cambios no implican causalidad, se ha visto en estudios con animales que los esteroides anabólicos pueden inducir apoptosis neuronal y cambios en la expresión de factores tróficos que condicionan la diferenciación y la viabilidad neuronal⁴².

La dismorfia muscular (vigorexia) puede contribuir al desarrollo de dependencia, que se observa hasta en el 30% de los usuarios⁴³, asociada al refuerzo cultural del cuerpo musculoso como patrón estético y a la aparición de síntomas de depresión luego de la suspensión de los esteroides anabólicos.

Otra cuestión para considerar en los usuarios de esteroides anabólicos es el frecuente consumo de otras drogas para optimizar el rendimiento físico y la figura corporal (como hormona del crecimiento, hormonas tiroideas o insulina) o de otras drogas de abuso o sustancias que generan dependencia (con una frecuencia de 90,6% en los usuarios de esteroides anabólicos: alcohol, *cannabis*, anfetaminas, cocaína, LSD en frecuencia decreciente). No es infrecuente la polifarmacia, que incluye hipnóticos, sedantes y analgésicos, acompañados de complejos vitamínicos y suplementos dietarios sin prescripción médica²².

MORTALIDAD

Diversos estudios han intentado documentar la mortalidad asociada al uso de esteroides anabólicos, pero no han logrado confirmar una causalidad: un estudio danés que incluyó a 545 usuarios mostró una mortalidad triplicada respecto de la esperada para la población general⁶. En tanto que 62 hombres finlandeses campeones de levantamiento de pesas entre 1977 y 1982 presentaron una mortalidad 4,6 veces mayor que los hombres de la población general⁴⁴.

Es importante considerar que el uso de esteroides anabólicos se asocia, en muchos casos, a un estilo de vida menos saludable y más riesgoso que el de la población general por el uso de otras sustancias legales e ilegales que podría contribuir al aumento de la mortalidad⁶.

PARTICULARIDADES DEL USO DE ESTEROIDES ANABÓLICOS EN LAS MUJERES

Si bien el uso de esteroides anabólicos se relaciona mayoritariamente con la población masculina,

no es un fenómeno exclusivo de esta. Las mujeres que los usan suelen practicar fisicoculturismo o realizar entrenamientos de alto rendimiento de manera competitiva. Refieren como motivación para su uso el aumento de la masa muscular y de la fuerza, además de la mejoría del aspecto físico^{45,46}.

A diferencia de los hombres, las mujeres suelen usar dosis menores, compuestos de administración oral, combinar menor número de esteroides anabólicos en los ciclos (1,9 contra 2,3 en los hombres; rangos respectivos 1-3 y 1-7), utilizar más a menudo el patrón de administración piramidal (58,3% contra 17,6% en los hombres) y consultar más tempranamente al sistema de salud debido tal vez a la aparición de los efectos adversos^{45,46}. La edad de comienzo es mayor en las mujeres ($28 \pm 9,6$ años; rango 13-44 contra $24,5 \pm 7,2$ años en los hombres) y presentan significativamente mayor frecuencia de diagnóstico de enfermedad psiquiátrica que los hombres usuarios de esteroides anabólicos y las mujeres de control (50% contra 17,4% y 22,2% respectivamente). Los diagnósticos más frecuentes son bulimia y déficit de atención-trastorno hiperactivo⁴⁵.

Además las mujeres, al igual que los hombres, suelen utilizar otras drogas adyuvantes, analgésicas, sedantes o ilícitas. La frecuencia de la dependencia de sustancias establecida por los criterios del DSM-IV-TR[®] fue significativamente mayor en las usuarias de esteroides anabólicos (58,3%) en contrapartida con los usuarios masculinos (23,4%)⁴⁵.

ABORDAJE DEL PACIENTE USUARIO DE ESTEROIDES ANABÓLICOS

Ante la sospecha del uso de esteroides anabólicos es importante abordar activamente el tema en la consulta y evitar las preguntas que impliquen juicios de valor. Se deben recabar datos del tipo de esteroide anabólico, la dosis y el patrón de administración (forma, combinación, ciclicidad, uso de adyuvantes, etc.). Hay que indagar sobre la signosintomatología reversible (aumento del apetito, cambios de humor, ansiedad, agresividad, acné, cambios en la libido, impotencia, alteraciones menstruales), potencialmente reversible (síntomas cardiovasculares, infertilidad, atrofia testicular, ginecomastia, hirsutismo) e irreversible (cambios en el tono de la voz, alopecia androgénica, estrías, clitoromegalia)⁴⁷.

El examen físico debe incluir, además de lo mencionado en la anamnesis, talla, peso y cálculo del índice de masa corporal. Es importante tener presentes los posibles diagnósticos diferenciales, como carcinoma ovárico o suprarrenal, síndrome del ovario poliquístico, síndrome de Cushing, hepatitis o cirrosis.

En la evaluación bioquímica se sugiere solicitar la determinación de gonadotrofinas (que estarán suprimidas en caso de uso actual o reciente), testosterona y estradiol (cuyos niveles dependerán del compuesto utilizado), prolactina, hemograma (en busca de eritrocitosis); perfil lipídico, creatina-fosfoquinasa, función renal, hepatograma y gammaglutamiltransferasa (para evaluar el patrón de colestasis o hipertansaminasemia) y ecocardiograma.

Debemos tener un rol activo en el acompañamiento de la suspensión, reforzando los riesgos que produce el uso de esteroides anabólicos a corto y largo plazo pero, sobre todo, la reversibilidad de algunos de los efectos adversos con el cese oportuno. Resulta crucial recalcar que no se requiere un descenso progresivo y que la continuidad del ejercicio evitará, en gran medida, la pérdida de masa muscular y la aparición de alteraciones anímicas. También es necesario considerar la asistencia psicológica de acompañamiento⁴⁷.

En el seguimiento es importante tener en cuenta los riesgos a largo plazo que deben controlarse de manera crónica, aun luego de la suspensión: cardiovasculares, complicaciones hepáticas o psiquiátricas. Se sugiere en control anual inicial y luego espaciarlos de manera individualizada, atento al posible reinicio del uso.

CONCLUSIONES

El uso de esteroides anabólicos es un problema de salud pública no reconocido en la actualidad, que mayoritariamente involucra a la población joven, por lo demás sana, capaz de autogestionar su uso y, en algunos casos, el tratamiento de los efectos adversos.

La responsabilidad es múltiple: el paciente no lo manifiesta en la consulta porque considera que el profesional no posee los conocimientos necesarios para asesorarlo y los médicos no lo abordamos habitualmente en la anamnesis.

Los efectos adversos suelen ser leves y algunos de ellos reversibles, pero no todos y no completamente. Es importante, además, recordar que los usuarios de esteroides anabólicos, en muchos casos, utilizan adyuvantes u otras sustancias que agregan morbilidad.

No se dispone de datos de seguimiento a largo plazo ni de planes para contrarrestar el uso y abordar los efectos adversos asociados. Todo esto atenta contra la disponibilidad de guías de manejo clínico.

Es de vital importancia reconocer el uso de esteroides anabólicos como un problema de salud y realizar un abordaje que incluya la prevención y el tratamiento, a nivel poblacional desde los espacios afines, como clubes y gimnasios, para llegar de manera más directa a los afectados o a los potenciales usuarios.

REFERENCIAS

- Kuhn C. Anabolic steroids. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:411-34.
- Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Lessons from the testosterone trials. *Endocr Rev* 2018;39(3):369-86.
- Goldman A, Basaria S. Adverse health effects of androgen use. *Mol Cell Endocrinol* 2018;464:46-55.
- Dotson JL, Brown RT. The history of the development of anabolic-androgenic steroids. *Pediatr Clin North Am* 2007;54(4):761-9.
- Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996;335(1):1-7.
- Horwitz H, Christoffersen T. A review on the health hazards of anabolic steroids. *Adverse Drug React Bull* 2019;317(1):1227-30.
- Cussons AJ, Bhagat CI, Fletcher SJ, Walsh JP. Brown-Séquard revisited: a lesson from history on the placebo effect of androgen treatment. *Med J Aust* 2002;177:678-9.
- Hoberman JM, Yesalis CE. The history of synthetic testosterone. *Sci Am* 1995;272(2):76-81.
- Nieschlag E, Nieschlag S. Testosterone deficiency: a historical perspective. *Asian J Androl* 2014;16(2):161-8.
- Kanayama G, Pope HG Jr. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. *Mol Cell Endocrinol* 2018;464:4-13.
- Kanayama G, Pope HG Jr. Gods, men, and muscle dysmorphia. *Harv Rev Psychiatry* 2011;19(2):95-8.
- Nieschlag E, Vorona E. Mechanisms in endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol* 2015;173(2):R47-R58.
- Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol* 2014;24(5):383-98.
- Perry HM, Wright D, Littlepage BN. Dying to be big: a review of anabolic steroid use. *Br J Sports Med* 1992;26(4):259-61.
- Buckley WE, Yesalis CE 3rd, Friedl KE, Anderson WA, Streit AL, Wright JE. Estimated prevalence of anabolic steroid use among male high school seniors. *JAMA* 1988;260(23):3441-5.
- Westerman ME, Charchenko CM, Ziegelmann MJ, Bailey GC, Nippoldt TB, Trost L. Heavy Testosterone Use Among Bodybuilders: An Uncommon Cohort of Illicit Substance Users. *Mayo Clin Proc* 2016;91(2):175-82.
- Bhasin S, Storer TW, Javanbakht M, et al. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA* 2000;283(6):763-70.
- Kadi F, Bonnerud P, Eriksson A, Thornell LE. The expression of androgen receptors in human neck and limb muscles: effects of training and self-administration of androgenic-anabolic steroids. *Histochem Cell Biol* 2000;113(1):25-9.
- Sheffield-Moore M, Urban RJ, Wolf SE, et al. Short-term oxandrolone administration stimulates net muscle protein synthesis in young men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(8):2705-11.
- Sheffield-Moore M. Androgens and the control of skeletal muscle protein synthesis. *Ann Med* 2000;32(3):181-6.
- Shankara-Narayana N, Yu C, Savkovic S, et al. Rate and extent of recovery from reproductive and cardiac dysfunction due to androgen abuse in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(6):1-13.
- Skarberg K, Nyberg F, Engstrom I. Multisubstance use as a feature of addiction to anabolic-androgenic steroids. *Eur Addict Res* 2009;15(2):99-106.
- Christou MA, Tigas S. Recovery of reproductive function following androgen abuse. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25(3):195-200.
- Schulze JJ, Rane A, Ekström L. Genetic variation in androgen disposition: implications in clinical medicine including testosterone abuse. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5(7):731-44.
- Liu PY, Swerdloff RS, Anawalt BD, et al. Determinants of the rate and extent of spermatogenic suppression during hormonal male contraception: an integrated analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1774-83.
- Rasmussen JJ, Selmer C, Østergren PB, et al. Former abusers of anabolic androgenic steroids exhibit decreased testosterone levels and hypogonadal symptoms years after cessation: A case-control study. *PLoS One* 2016;11(8):1-16.
- Christou MA, Christou PA, Markozannes G, Tsatsoulis A, Mastorakos G, Tigas S. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 2017;47(9):1869-83.
- Stieg MR, Stalla GK. Missbrauch und Folgen anaboler androgen Steroide. *Ästhetische Dermatologie & Kosmetologie*. 2017;9(3):23-7.
- Grevik N, Strahm E, Garle M, et al. Long term perturbation of endocrine parameters and cholesterol metabolism after discontinued abuse of anabolic androgenic steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;127:295-300.
- McBride JA, Coward RM. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. *Asian J Androl* 2016;18(3):373-80.
- Wenker EP, Dupree JM, Langille GM, et al. The use of HCG-based combination therapy for recovery of spermatogenesis after testosterone use. *J Sex Med* 2015;12(6):1334-7.
- Horwitz H, Andersen JT, Dalhoff KP. Health consequences of androgenic anabolic steroid use. *J Intern Med* 2019;285(3):333-40.
- Rosano GM, Cornoldi A, Fini M. Effects of androgens on the cardiovascular system. *J Endocrinol Invest* 2005;28(3 Suppl):32-8.
- Baumann S, Jabbour C, Huseynov A, Borggreffe M, Haghi D, Papavassiliu T. Myocardial scar detected by cardiovascular magnetic resonance in a competitive bodybuilder with longstanding abuse of anabolic steroids. *Asian J Sports Med* 2014;5(4):e24058.
- Lippi G, Banfi G. Doping and thrombosis in sports. *Semin Thromb Hemost* 2011;37(8):918-28.
- Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol* 2010;106(6):893-901.
- Neri M, Bello S, Bonsignore A, et al. Anabolic androgenic steroids abuse and liver toxicity. *Mini Rev Rev Med Chem* 2011;11(5):430-7.
- Pendergraft WF 3rd, Herlitz LC, Thornley-Brown D, Rosner M, Niles JL. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(11):1996-2005.
- Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(1):163-72.
- Kaufman MJ, Janes AC, Hudson JI, et al. Brain and cognition abnormalities in long-term anabolic-androgenic steroid users. *Drug Alcohol Depend* 2015;152:47-56.
- Bjørnebekk A, Walhovd KB, Jørstad ML, Due-Tønnessen P, Hullsstein IR, Fjell AM. Structural brain imaging of long-term anabolic-androgenic steroid users and nonusing weightlifters. *Biol Psychiatry* 2017;82(4):294-302.
- Pieretti S, Mastriota M, Tucci P, et al. Brain nerve growth factor unbalance induced by anabolic androgenic steroids in rats. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45(1):29-35.
- Pope HG Jr, Kanayama G, Athey A, Ryan E, Hudson JI, Baggish A. The lifetime prevalence of anabolic-androgenic steroid use and dependence in Americans: current best estimates. *Am J Addict* 2014;23(4):371-7.
- Pärssinen M, Karila T, Kovanen V, Seppälä T. The effect of supra-physiological doses of anabolic androgenic steroids on collagen metabolism. *Int J Sports Med* 2000;21(6):406-11.
- Ip EJ, Barnett MJ, Tenerowicz MJ, Kim JA, Wei H, Perry PJ. Women and anabolic steroids: an analysis of a dozen users. *Clin J Sport Med* 2010;20(6):475-81.
- Börjesson A, Gårevik N, Dahl ML, Rane A, Ekström L. Recruitment to doping and help-seeking behavior of eight female AAS users. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2016;11:11.
- Brooks JH, Ahmad I, Easton G. Anabolic steroid use. *BMJ* 2016;355:i5023.

Atlas transcriptómico de célula única del endometrio humano durante el ciclo menstrual

Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle

Wanxin Wang, Felipe Vilella, Pilar Alama, Inmaculada Moreno, Marco Mignardi, Alina Isakova, Wenying Pan, Carlos Simon y Stephen R. Quake

Nature Medicine 2020 Oct;26(10):1644-1653. www.nature.com/naturemedicine

RESUMEN

Durante el ciclo menstrual humano el endometrio sufre remodelación, descamación y regeneración, todos procesos regulados por cambios sustanciales en la expresión génica en la jerarquía celular subyacente. A pesar de su importancia en la fertilidad humana y en la biología regenerativa, nuestro entendimiento de este tipo único de homeostasis tisular permanece rudimentario. Nosotros caracterizamos la transformación transcriptómica del endometrio humano con resolución de célula única durante el ciclo menstrual y diferenciamos la heterogeneidad celular en múltiples dimensiones. Caracterizamos el comportamiento de siete tipos celulares endometriales, incluido un tipo celular ciliado no caracterizado antes, durante cuatro fases de transformación endometrial, y encontramos firmas características para cada tipo y cada fase celular. Descubrimos que la ventana de implantación humana comienza con una abrupta y discontinua activación transcriptómica en el epitelio, acompañada de una decidualización extendida en los fibroblastos estromales. Nuestro estudio provee una caracterización molecular y celular de la transformación del endometrio humano en alta resolución, durante el ciclo menstrual y aporta nuevos conocimientos sobre este proceso fisiológico esencial.

COMENTARIO

Dra. Rosa Inés Barañao

IBYME-CONICET

En este complejo y extenso estudio, aprovechando la alta resolución de secuenciación del RNA (RNA-seq), se buscó desacoplar y definir los distintos tipos y estados de las células endometriales (con sesgo mínimo unicelular) durante el ciclo menstrual humano.

Los autores hallaron características moleculares de eventos distintivos como la ventana de implan-

tación (VDI), a la vez que demostraron una delimitación transcriptómica unicelular sistemática del endometrio. En el artículo muestran las variaciones en el estado, proliferación, diferenciación y transformación celulares que ocurren en el endometrio durante las distintas fases del ciclo.

Es un hecho conocido que, en un ciclo menstrual humano, el endometrio sufre remodelación, desprendimiento y regeneración, lo cual implica cambios de expresión génica en los distintos tipos celulares que lo componen. Sin embargo, a pesar de su importancia en la fertilidad humana y en la biología regenerativa, hasta el momento la comprensión de este tipo único de homeostasis tisular es bastante limitada. Por ello, el objetivo de este estudio fue caracterizar la transformación del endometrio a través del ciclo menstrual natural humano y, para ello, se recogieron biopsias endometriales de 19 donantes de óvulos sanas (entre los días 4 y 27 después del inicio del sangrado menstrual). Todas las mujeres tenían ciclos menstruales regulares cuando se tomaron las biopsias, sin influencia de hormonas exógenas o de patología ginecológica. Se capturaron células individuales y, mediante estudios de expresión génica, se evaluaron los genes expresados diferencialmente para cada tipo y estado celular.

En el trabajo se caracterizaron siete tipos de células endometriales, incluido un tipo de célula antes no caracterizado, la célula ciliada, durante cuatro fases principales de la transformación endometrial, y se hallaron marcas características para cada tipo y fase celular. Los siete tipos de células son: fibroblastos estromales, células epiteliales no ciliadas (glandulares), epiteliales no ciliadas (luminales), epiteliales ciladas, linfocitos, endoteliales, macrófagos y células de músculo liso. Tomando como referencia los dos tipos celulares principales que contribuyen al endometrio en transformación (las epiteliales no ciliadas y los fibroblastos estromales), los resultados revelaron cuatro fases principales, con lo cual se demostró que la

transformación del endometrio humano consta de cuatro fases a lo largo del ciclo menstrual.

Desde su formalización en la década de 1950, se han caracterizado histológicamente las fases endometriales como fase proliferativa y fase secretora (temprana, media y tardía), y se han utilizado como el criterio de referencia para determinar el estado endometrial.

Sin embargo, en este trabajo, sobre la base de que la mitosis celular es una de las características más distintivas del endometrio en la fase proliferativa se evaluó el estado del ciclo celular durante el ciclo menstrual y se constató –tanto en las células epiteliales no ciliadas como en los fibroblastos estromales– que la división celular se elevó en las fases 1 y 2, y cesó en las fases posteriores. Este hecho indica que la transición de la fase proliferativa a la secretora ocurrió entre las fases 2 y 3. Además, con este límite identificado y el ancla proporcionada por la VDI, la fase 3 se puede asociar a la fase secretora temprana, y las fases 1 y 2 pueden identificarse como fase proliferativa temprana y tardía, respectivamente. Por lo tanto, los autores describen que a nivel transcriptómico, el endometrio proliferativo se puede dividir en dos fases distintas.

Se observó también que la VDI se abre con una abrupta y discontinua activación transcriptómica en epitelios no ciliados, acompañada de una transición más continua en los fibroblastos del estroma. Este hecho es muy importante, puesto que esta brusca transición sugiere que debería ser posible diagnosticar la apertura de la VDI con mayor precisión para la fertilización *in vitro* y la transferencia de embriones.

Asimismo, se halló que durante la VDI se produce una decidualización generalizada en los fibroblastos estromales.

También se corroboró que hay una interacción directa entre las células inmunocompetentes y las células del estroma endometrial, ya que los linfocitos infiltrantes cumplen una función esencial durante el embarazo, al actuar en la angiogénesis decidual y en la regulación de la invasión trofoblástica. Particularmente en este estudio, se advirtió que en el endometrio decidualizante, además de la presencia de linfocitos T, tiene lugar un aumento de la expresión de los marcadores característicos de las células NK (*natural killer cell*) uterinas y se expresa un repertorio más diverso de receptores activadores e inhibidores NK (NKR), responsables del reconocimiento de las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

Inversamente a lo que ocurre durante la apertura de la VDI, esta se cierra con transiciones transcriptómi-

cas continuas y, además, los reguladores transcripcionales son característicos en la apertura y en el cierre.

Lo destacable de este artículo es que, a diferencia de otros estudios recientes sobre el endometrio humano, limitados a la investigación de un solo tipo de célula o bien de estudios *in vitro* sobre muestras provenientes de una única paciente ginecológica, aquí se han realizado estudios moleculares de distintos tipos celulares de tejidos de un grupo de mujeres saludables y cada uno de los fenotipos biológicos informados fue apoyado por múltiples réplicas. Además, los datos se recopilaron en plataformas para controlar los artefactos técnicos.

Los autores demostraron la existencia de células epiteliales ciliadas que son transcriptómicamente distintas de las conocidas hasta el momento. Estas están constantemente presentes en el endometrio sano, pero su abundancia cambia de manera dinámica durante el ciclo menstrual. Si bien se ha especulado sobre la existencia de células ciliadas en el endometrio humano a partir de los estudios microscópicos desde fines del siglo XIX, hasta ahora no se contaba con una información precisa.

Aún no está claro cómo la decidualización que ocurre durante el ciclo natural se modifica durante el principio del embarazo, en especial si se tiene en cuenta que en el endometrio se produce una importante remodelación después de la implantación. Sin embargo, se muestran datos que indicarían la presencia de una jerarquía celular diferente de fibroblastos estromales decidualizantes en los ciclos naturales, menos heterogénea que la observada en el embarazo. Estos hallazgos apoyan el paradigma de que un embrión implantado impulsa aún más diferenciación en los subtipos de fibroblastos estromales.

En el futuro, será importante evaluar las características transcriptómicas e histológicas del endometrio durante la VDI para obtener una mayor comprensión de este evento.

En conclusión, este artículo muestra una caracterización molecular y celular de alta resolución de la transformación del endometrio humano a lo largo del ciclo menstrual; describe siete tipos de células endometriales, incluido un tipo de célula no caracterizada previamente, la célula ciliada, durante cuatro fases principales del ciclo menstrual, y refiere las características para cada tipo y fase celular. Los datos aportados proporcionan valiosos conocimientos acerca de este proceso fisiológico esencial, que pueden ser de utilidad en la clínica ginecológica y sientan las bases para realizar nuevos estudios sobre la fertilidad.

Análisis comparativo de diferentes técnicas de transferencia nuclear para evitar la transmisión de variantes de ADN mitocondrial

Comparative analysis of different nuclear transfer techniques to prevent the transmission of mitochondrial DNA variants

Tang M, Guggilla RR, Gansemans Y, Van der Jeught M, Boel A, Popovic M, Stamatiadis P, Ferrer-Buitrago M, Thys V, Van Coster R, Deforce D, De Sutter P, Van Nieuwerburgh F, Heindryckx B

Mol Hum Reprod 2019;25(12):797-810. doi: 10.1093/molehr/gaz062

COMENTARIO

Dr. Ariel Ahumada

Director del Laboratorio ART, PROCREARTE
Red de Medicina Reproductiva y Molecular

La mitocondria es el motor energético durante las primeras etapas del desarrollo embrionario y su funcionalidad es decisiva para asegurar la formación de un embrión venturoso y sano¹. Las mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt) de distinto tenor son la causa de lo que conocemos como enfermedad mitocondrial. Estas patologías son, en su mayoría, letales y esto ha impulsado el desarrollo de una batería de terapias de reemplazo mitocondrial^{2,3}. La herencia mitocondrial es de origen materno y, por lo tanto, es aportada por el ovocito⁴. Usualmente conviven en el ovocito mitocondrias con ADNmt nativo/sano y mutado, es decir, en heteroplasmia y basta con una carga de 20% de mitocondrias afectadas para que el futuro individuo pueda padecer una enfermedad mitocondrial. Para evitarlo, se han creado terapias de reemplazo mitocondrial radicales, con el propósito de sustituir la totalidad del *pool* mitocondrial del gameto de origen. Esto se logra transfiriendo el huso meiótico (carioplasto) del ovocito afectado a un ovocito sano, previamente enucleado (citoplasto)². Las variantes de esta técnica, como transferencia de corpúsculo polar o pronúcleos, también han sido aplicadas con éxito^{3,5}. Estas estrategias terapéuticas logran soslayar la enfermedad mitocondrial, pero no evitan la transferencia residual de mitocondrias afectadas. Existen evidencias que demuestran que las células troncales embrionarias, derivadas de embriones producidos por transferencia nuclear, sometidas a sucesivos ciclos de expansión pueden llegar a revertir al haplotipo mitocondrial afectado^{4,6,7}. Es decir, bastaría con transferir una pequeña fracción de mitocondrias afectadas para la reexpansión y recuperación del componente mitocondrial no deseable.

En este trabajo se propone una variante a los métodos de transferencia nuclear utilizando el segundo

corpúsculo polar. Los autores conjeturan que la menor carga de mitocondrias contenidas en este cuerpo polar, en comparación con la arrastrada al extraer el huso meiótico o los pronúcleos, disminuiría sustancialmente la posibilidad de transmitir mitocondrias afectadas. También confirman que los niveles de ADNmt transferido son significativamente más bajos utilizando el primero o segundo corpúsculo polar (< 1%) que el huso meiótico o pronúcleos (> 5%).

Una de sus estrategias de transferencia del segundo cuerpo polar, la PB2T-a, se ha ensayado con ovocitos de ratón, sin éxito. Una significativa proporción de los ovocitos muestran husos desestructurados y luego de la fecundación ninguno es capaz de llegar a formar un blastocisto. En cambio, la segunda estrategia que ensayan, la PB2T-b, es compatible con una tasa de blastulación normal. Aplicando la transferencia del segundo cuerpo polar en ovocitos humanos, obtenidos por maduración *in vitro* (MIV) o *in vivo*, alcanzan tasas de blastulación comparables con el uso de ovocitos intactos, no manipulados. En síntesis, los autores aportan una nueva modalidad de sortear la enfermedad mitocondrial sumando a las estrategias ya conocidas de transferencia de huso meiótico, pronúcleos o primer cuerpo polar, la del segundo cuerpo polar. Esta última técnica aportaría, junto con el primer cuerpo polar, el menor contenido de ADNmt, evitando más eficazmente la transmisión de ADNmt mutado.

En el ovocito, el primero y el segundo cuerpo polar son comparables en tamaño y, al ser estructuras delimitadas, su tamaño no varía. Sin embargo, en la extracción del huso meiótico o los pronúcleos, el tamaño del carioplasto o nucleoplasto resultante depende de la pericia del operador. Aun así, lo publicado discrepa del presente trabajo y muestra que la transferencia vía huso meiótico aportaría cantidades mínimas de mitocondrias y comparables con la transferencia de cuerpos polares².

De las modalidades ensayadas de transferencia del segundo cuerpo polar, la nominada PB2T-b por

los autores produce tasas de blastulación y euploidía semejantes a las otras técnicas convencionales de transferencia nuclear y, por lo tanto, constituiría una aplicación potencial adicional en la batería de terapias de recambio mitocondrial. Aunque no está suficientemente respaldada la hipótesis de los autores en cuanto a que el segundo cuerpo polar sea el que aporta la menor carga de mitocondrias, esta modalidad propuesta ofrece nuevas posibilidades de evaluar qué estrategia de transferencia resulta más eficaz para generar embriones viables y sanos. La modalidad PB2T-b propuesta ofrece una oportunidad única de valorar en simultáneo el producto de la transferencia de tres fuentes de ADNmt provenientes de un mismo ovocito: la aportada por la extracción del huso meiótico, a través del carioplasto; la del primer cuerpo polar y, finalmente, la del segundo cuerpo polar. El resultado de tal valoración sería determinante en la elección de la técnica más apta en transmitir el menor contenido de ADNmt y evitar la reversión al haplotipo mutado.

REFERENCIAS

1. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, et al. Impact of maternal age on oocyte and embryo competence. *Front Endocrinol* 2018;9:327-34.
2. Tanaka A, Nagayoshi M, Awata S, et al. Metaphase II karyoplast transfer from human in-vitro matured oocytes to enucleated mature oocytes. *Reprod Biomed Online* 2009 Oct;19(4):514-20.
3. Tachibana M, Sparman M, Sritanandomchai H, et al. Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells. *Nature* 2009;17:367-72.
4. Hyo-Sang Lee, Hong Ma, Cervera Juanes R, et al. Rapid Mitochondrial DNA Segregation in Primate Preimplantation Embryos Precedes Somatic and Germline Bottleneck. *Cell Reports* 2012;506-15.
5. Hong Ma, O'Neil RC, Gutiérrez NM, et al. Functional human oocytes generated by transfer of polar body Genomes. *Cell Stem Cell* 2017;20:1-8.
6. Yamada M, Emmanuele V, Sánchez-Quintero MJ, et al. Genetic Drift Can Compromise Mitochondrial Replacement by Nuclear Transfer in Human Oocytes. *Cell Stem Cell* 2016;18:1-6.
7. Wolf DP, Hayama T, Mitalipov S. Mitochondrial genome inheritance and replacement in the human germline. *EMBO J* 2017;36:2177-81.

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

Resultados de la estimulación ovárica y preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama con diferentes perfiles de receptores hormonales

Outcomes of ovarian stimulation and fertility preservation in breast cancer patients with different hormonal receptor profiles

Jacques Balayla, Togas Tulandi, William Buckett, Hananel Holzer, Naama Steiner, Guy Shrem y Alexander Volodarsky-Perel
Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2020;37(4):913-21

COMENTARIO

Dra. Claudia Lanari

Doctora en Ciencias Biológicas. Investigadora Superior del CONICET. Directora del Laboratorio de Carcinogénesis Hormonal, IBYME-CONICET

El cáncer de mama es la neoplasia maligna con mayor incidencia en el mundo y sigue siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en las mujeres. Sin embargo, en algunos países desarrollados, ya ha sido superado por el cáncer de pulmón¹. Si bien es muy frecuente, diagnosticado de forma temprana tiene muy buen pronóstico².

Dado el impacto social de esta enfermedad, no llama la atención que sea una de las neoplasias en las cuales trabajan numerosos investigadores en diversos aspectos de investigación básica, clínica, de implementación y social. Para ejemplificar, en 1789 salió el primer trabajo publicado registrado en PubMed. Hasta 1945 nunca se superaron los 10 estudios por año,

mientras que en 1946 hubo un salto a 100 por año y en 2019 se publicaron 25.000 trabajos, se llegó a 414.315 trabajos publicados y superó a otros, como el cáncer de pulmón, con 351.000 trabajos científicos publicados.

Para conocer el factor pronóstico de las pacientes con cáncer de mama, además de los parámetros clásicos como el tamaño tumoral, el grado tumoral, el tipo histológico y el número de ganglios involucrados, se evalúan de rutina cuatro marcadores por técnicas de inmunohistoquímica (IHQ): receptores de estrógenos alfa (ER), receptores de progesterona (PR), factor de crecimiento epidérmico de tipo 2 (HER2) y marcador de proliferación celular Ki-67². Con estos marcadores se definen los grupos de pacientes que se corresponden con los tipos moleculares descriptos en la clasificación molecular como luminales A y B, HER2 y basales³. La mayoría de los tumores basales es de alto grado, con expresión de marcadores de células basales como

CK5/14/17, mientras que los HER2 están asociados a una amplificación del amplifón HER2.

Los tumores considerados *luminales A* son aquellos carcinomas mamarios ER (+), PR (+) con un Ki-67 bajo y representan un 40% de todos los cánceres de mama. Los *luminales B* son tumores ER (+) con valores de PR menores del 20% o Ki-67 alto, o que tengan cualquier valor de PR o Ki-67 y expresen HER2+ y representan el 37% del total de casos. Entre los que no expresan ER o PR se encuentran los HER2 (+), que representan menos del 15% de los casos y los HER2 (-), también denominados triple negativos (TNBC), que representan el 10-15% del total de pacientes con cáncer de mama⁴. Los tumores HER2 y TNBC tienen un Ki-67 alto y son de peor pronóstico que los carcinomas luminales. Los TNBC no solo son de peor pronóstico porque no tienen una terapia específica dirigida para su tratamiento, sino porque tienen un alto índice de proliferación y son de alto grado histológico.

Si bien la mayor proporción de los carcinomas mamarios es esporádico, hay un porcentaje menor del 5-10% que se considera que tiene un componente genético. Se trata principalmente de los tumores con mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*. Las mujeres portadoras de estos genes mutados tienen 49-87% de riesgo de desarrollar un cáncer de mama durante su vida⁵. Los genes *BRCA* están implicados en la reparación del DNA. La mayor parte de los tumores con *BRCA1* mutado es TNBC y solo el 30% es luminal, a diferencia de los que tienen mutaciones en *BRCA2*, que son en la mayoría luminales (luminales B: 73%; luminales A: 14%)⁴.

En las mujeres posmenopáusicas predominan los tumores luminales y en las premenopáusicas, la incidencia de tumores TNBC es mayor que en las posmenopáusicas; por lo tanto, la probabilidad de tener tumores con mutaciones en el *BRCA1* es mayor.

Si se tiene en cuenta que el de mama sigue siendo el cáncer de mayor frecuencia en las mujeres en edad reproductiva⁶ y que es una neoplasia con alta posibilidad de sobrevida si se la detecta de forma temprana, no llama la atención que el mayor volumen de consultas sobre criopreservación de ovocitos o de embriones surja de las pacientes que lo padecen.

En el trabajo de Baylala et al., se destaca la importancia de mencionarles a las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama los riesgos de las terapias gonadotóxicas, como la quimioterapia o la radioterapia, todavía ampliamente utilizadas en el tratamiento. El oncólogo debe hacer un abordaje integral de la paciente y sugerir, si correspondiera, un asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad. Se sabe que las

mujeres con mutaciones en el gen *BRCA1* tienen un deterioro de la capacidad reproductiva⁷. Sin embargo, no hay estudios que comparen la fertilidad, en las pacientes portadoras de tumores de mama de los distintos grupos mencionados, según su expresión de receptores hormonales. Por lo tanto, el objetivo del trabajo fue evaluar cómo está afectada la fertilidad en las mujeres con cáncer de mama, con especial hincapié en los tipos de cáncer de acuerdo con el estado de los receptores hormonales.

Para lograr su objetivo, los autores incluyeron en el estudio a pacientes con diagnóstico certero de cáncer de mama, de entre 18 y 38 años, que concurren al *McGill University Health Center* entre 2009 y 2018 y decidieron preservar su fertilidad. Para ello, utilizaron el protocolo de rutina que usa el antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para la estimulación ovárica⁸. Se administró de forma conjunta el inhibidor de la aromataso letrozol para evitar un posible efecto perjudicial del tratamiento debido al aumento suprafisiológico de estrógenos inducido durante la estimulación hormonal y que podría estimular el crecimiento del cáncer de mama⁹.

Como criterio de exclusión se utilizó el hecho de que las pacientes hubieran tenido un cáncer previo con tratamiento de quimioterapia o radioterapia, cirugía de ovario previa u otra patología ovárica.

Asimismo, los carcinomas mamarios se caracterizan por la presencia o la ausencia de ER, PR o HER2 y, con este criterio, se compararon en 155 pacientes los grupos : a) ER (+), $n = 97$ vs ER (-), $n = 58$; b) TNBC, $n = 57$ vs [ER (+), PR(+), $n = 85$]; c) TNBC, $n = 57$ vs [ER(+), o PR(+) $n = 98$]. No se informó el límite de corte para considerar a una paciente positiva o negativa. El objetivo principal fue el estudio del número total de ovocitos maduros y los objetivos secundarios incluyeron el estudio del número total de ovocitos, los niveles del pico de estradiol y el número de folículos de tamaño mayor de 14 mm en el día de la inducción. Asimismo, se evaluaron los factores asociados de forma significativa a una buena fertilidad, definida como la obtención de más de 10 ovocitos maduros.

No queda claro por qué los autores, que tenían la información de HER2 de las pacientes, no las dividieron en luminales, HER2 y triple negativo. El Ki-67 probablemente no se tuvo en cuenta, ya que se trata de un estudio retrospectivo y el Ki-67 se comenzó a evaluar de rutina a partir de 2011¹⁰.

Más aún, si se considera el cuadro mostrado en la Figura 1 de la publicación, se puede deducir la distribución del número de pacientes de acuerdo con la presencia de ER y/o PR: ER (+), PR (+): $n = 85$; b) ER

(+), PR (-): $n = 12$; c) ER (-), PR(+): $n = 1$ y d) ER (-), PR (-): $n = 57$.

Los autores aclaran que se utilizó HER2 para definir a las pacientes triple negativas y no se mencionan los niveles de HER2 en los ER (+). Luego, en tres tablas similares, compararon las características de las pacientes y los parámetros de fertilidad evaluados según los objetivos del estudio ya mencionados. La única diferencia entre la Tabla 1 y la Tabla 3 es que pasaron a una paciente ER (-) PR (+), que estaba entre los ER (-) de la Tabla 1, al grupo de los no TNBC en la Tabla 3. Es llamativo que con una sola paciente que cambió de grupo la diferencia sea tan grande como para cambiar la significación estadística de $p < 0,06$ a $p < 0,01$ en el número de ovocitos maduros.

En la Tabla 2 se excluyeron 12 pacientes [ER (+), PR (-)], ya que no pertenecían al grupo TNBC o al [ER (+), PR (+)].

Los autores muestran en las Tablas 1-3 que las pacientes TNBC tuvieron menor fertilidad basal en comparación con el grupo [ER (+), PR (+)] (Tabla 2), o sea, los tumores luminales, y en comparación con los que ellos consideran no TNBC de su cohorte (Tabla 3). La menor fertilidad basal se refiere a un menor número de ovocitos maduros, sin registrarse diferencias significativas en el recuento de folículos antrales o en el número de folículos mayores de 14 mm en el día de inducción de la ovulación, en el número total de ovocitos recolectados, así como en el número y la velocidad de maduración de los ovocitos inmaduros y de los ovocitos en metafase 1. Por otra parte, los niveles de estradiol fueron más altos en los grupos que incluyeron a pacientes ER (+).

La Tabla 4 muestra los datos del análisis univariado de los factores potencialmente asociados a la buena fertilidad (más de 10 ovocitos maduros) y la Tabla 5, los factores predictivos de mayor número de ovocitos que incluyen un aumento del recuento de folículos antrales, una asociación con ER+ y, por otro lado, el hecho de ser TNBC se asoció a una reducción de la probabilidad de tener más de 10 ovocitos maduros.

Los autores no evaluaron si *BRCA1* estaba mutado en estas pacientes o si tenían historia de cáncer de mama familiar. Como se mencionó, se sabe que la mayoría de las pacientes *BRCA1* tiene una menor cantidad de ovocitos maduros; por lo tanto, resta definir si esta causa explica los resultados observados o si se trata de la biología propia de los tumores TNBC. Estos tumores son agresivos y, por ende, altamente invasores, e incrementan la producción y secreción de interleucinas y enzimas proteolíticas, lo que conduce a un estado proinflamatorio¹¹. Estos

hallazgos se encuentran en línea con el hecho de que el ovario es muy vulnerable a los estados proinflamatorios y a la acción de los agentes genotóxicos^{12,13}, por lo que también surge la necesidad de encarar estudios dirigidos a protegerlo en las pacientes oncológicas sometidas a estas terapias¹⁴.

Una de las limitaciones del estudio, no mencionada antes, es que solo el 38,1% de las mujeres incluidas se realizó estudios de fertilización asistida y solo al 18,6% se le efectuó una transferencia de embriones, por lo que en la práctica hubo pocas pacientes que retornaron después del tratamiento oncológico.

Cabe destacar que la media obtenida de 7 ovocitos en el grupo TNBC es similar a la media observada en el grupo que busca una fertilidad asistida por motivos sociales. Sin embargo, la edad promedio de este último grupo es mayor y, cuando se corrige por el factor de ajuste de edad en el grupo normal, este valor es 30% superior en este último con respecto al grupo TNBC.

El mensaje del trabajo consiste en la importancia de difundir la posibilidad de la preservación de la fertilidad en pacientes de cáncer de mama premenopáusicas, dada la buena sobrevida posterior a esta neoplasia si se la detecta de forma temprana y, por otro lado, informar a las pacientes sobre el daño severo que pueden ejercer los antineoplásicos en el ovario. El aporte original del trabajo sería que las pacientes TNBC tendrían una menor fertilidad que aquellas con carcinomas luminales, por lo que se recomienda el uso de protocolos de estimulación con dosis mayores de hormonas para arrojar un número mayor de ovocitos maduros. Será importante realizar estudios similares que incluyan solo a pacientes con *BRCA* no mutado, ya que este resultado podría darse simplemente por el enriquecimiento en las pacientes *BRCA1+* en el grupo TNBC frente al grupo de pacientes luminales.

Un punto no analizado en el trabajo es cómo afectaría un embarazo con altos niveles de progesterona a una paciente que puede tener células neoplásicas en un estado de latencia.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7-30.
2. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA* 2019;321(3):288-300.
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de RM, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
4. Larsen MJ, Kruse TA, Tan Q, Laenkholm AV, Bak M, Lykkesfeldt AE, et al. Classifications within molecular subtypes enables identification of *BRCA1/BRCA2* mutation carriers by RNA tumor profiling. *PLoS One* 2013;8(5):e64268.

- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1329-33.
- Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update* 2009;15(3):323-39.
- Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J Clin Oncol* 2010;28(2):240-4.
- Escudero E, Bosch E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients. *Fertil Steril* 2004;81(3):562-6.
- Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4347-53.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22(8):1736-47.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420(6917):860-7.
- Yang Z, Tang Z, Cao X, Xie Q, Hu C, Zhong Z, et al. Controlling chronic low-grade inflammation to improve follicle development and survival. *Am J Reprod Immunol* 2020;84(2):e13265.
- Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25(6):673-93.
- Pascual N, Scotti L, Di Pietro M, Oubina G, Bas D, May M, et al. Ceramide-1-phosphate has protective properties against cyclophosphamide-induced ovarian damage in a mice model of premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2018;33(5):844-59.

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

Identificación de biomarcadores de recurrencia en estadio temprano del cáncer de endometrio mediante el uso de herramientas bioinformáticas

Identification of early stage recurrence endometrial cancer biomarkers using bioinformatics tools

Besso MJ, Montivero L, Lacunza E, Argibay MC, et al
Oncology Reports 2020;44:873-86

COMENTARIO

Mónica Hebe Vazquez-Levin (autora corresponsal)

Investigadora Principal, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina (CONICET) Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME; CONICET-FIBYME)

El cáncer de endometrio (CE) es el sexto cáncer más común en las mujeres en todo el mundo y la segunda neoplasia ginecológica más frecuente después del cáncer de cuello uterino. De acuerdo con los datos de IARC/GLOBOCAN, para el año 2040 se espera un aumento mundial del 52,7% en la incidencia y del 70,6% en la mortalidad por CE.

Según sus características histopatológicas, se lo clasifica en carcinoma endometrial de tipo I o endometriode (CEE), y de tipo II o no endometriode. El CEE es el tipo histológico más frecuente (~ 80% de todos los casos) y cuando se diagnostica en un etapa temprana (estadio I, según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, FIGO, 2009) y con bajo grado histológico, presenta buen pronóstico y una supervivencia a los 5 años del 90%. Sin embargo, el 13-25% de las pa-

cientes con CEE sufre recurrencia y enfermedad metastásica. Las tasas de supervivencia más bajas de las pacientes con recaída en el estadio I dependen de la distribución de la enfermedad. Se ha informado que la supervivencia a los 5 años se reduce a un 55% para las recidivas pélvicas y a un 17% para las recidivas extrapélvicas. Además, las pacientes diagnosticadas con enfermedad avanzada (estadio III/IV) tienen un alto riesgo de recurrencia y es más probable que tengan metástasis extrapélvicas en el momento de la recurrencia. Por todo lo expuesto, el diagnóstico precoz es fundamental en el tratamiento del CE recurrente.

El trabajo titulado *Identification of early stage recurrence endometrial cancer biomarkers using bioinformatics tools*, publicado en la revista internacional *Oncology Reports*, describe la investigación original realizada en el Laboratorio de Estudios de Interacción Celular en Reproducción y Cáncer del IBYME, enfocada en la identificación de los biomarcadores de recurrencia temprana del CE. El estudio se realizó mediante un flujo de trabajo que combinó el uso de bases de datos de minería de texto (DisGe-

NET) y datos (*Gene Expression Omnibus*), así como un algoritmo de priorización (*TopGene*) para seleccionar un conjunto de candidatos potenciales, un análisis de redes de interacción proteína-proteína (herramienta cytoHubba de búsqueda para la recuperación de genes que interactúan), un análisis de asociación de genes seleccionados con parámetros clínico-patológicos y un análisis de supervivencia (análisis del índice de riesgo proporcional de Kaplan-Meier y Cox), utilizando una cohorte de *The Cancer Genome Atlas* (TCGA: Atlas del Genoma del Cáncer). A partir de estos análisis, se identificaron 10 genes, entre los cuales la proteína para Xklp2 (TPX2) fue el biomarcador de pronóstico independiente más prometedor en el estadio I del CE. La expresión de TPX2 (mRNA y proteína) fue mayor en las células de CE Hec1a e Ishikawa que sobreexpresan el factor de transcripción 5 de ETS variante ($p < 0,0001$ y $p < 0,001$, respectivamente), un modelo celular de CE en estadio I agresivo previamen-

te informado. En las biopsias del CE, los niveles de expresión de mRNA de TPX2 fueron más altos ($p < 0,05$) en los tumores de alto grado (grado 3) en comparación con los tumores de bajo grado (grados 1-2; $p < 0,05$), así como en los tumores con invasión profunda del miometrio ($> 50\%$ en comparación con $< 50\%$; $p < 0,01$) y también en los tumores de riesgo de recidiva intermedio-alto en comparación con los tumores de riesgo bajo ($p < 0,05$). Otros estudios de validación en cohortes de CE más grandes e independientes contribuirán a confirmar el valor pronóstico de TPX2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Besso MJ, Montivero L, Lacunza E, Argibay MC, Abba M, Furlong LI, Colas E, Gil-Moreno A, Reventos J, Bello R, Vazquez-Levin MH. Identification of early stage recurrence endometrial cancer biomarkers using bioinformatics tools. *Oncol Rep* 2020;44(3):873-86.
2. Acceso al artículo: <https://www.spandidos-publications.com/or/44/3/873>

Programación en el desarrollo del sistema reproductor femenino: una revisión

Developmental programming of the female reproductive system: a review

Sijia Yao, Jorge López-Tello y Amanda N. Sferruzzi-Perri

Biology of Reproduction 2021; 104(4):745-70.

RESUMEN

La exposición a condiciones adversas en el útero puede conducir a cambios permanentes en la estructura y la función de sistemas fisiológicos claves en el feto en desarrollo y aumentar el riesgo de enfermedad y de envejecimiento prematuro en la vida posnatal. Si se tienen en cuenta los sistemas que podrían verse afectados por un ambiente gestacional adverso, el sistema reproductivo de las hijas en desarrollo sería de particular importancia, ya que los cambios pueden alterar tanto la capacidad reproductiva de la primera generación como la de la segunda generación, por medio de cambios en el ovocito.

El objetivo de esta revisión es examinar la repercusión de diferentes condiciones adversas intrauterinas sobre el sistema reproductor femenino de las hijas. Se focaliza en los efectos de la exposición a la desnutrición materna, el exceso de alimento/obesidad, la hipoxia, el cigarrillo, el exceso de esteroides, los químicos disruptores endocrinos y los contaminantes

durante la gestación, basándose en datos de estudios en seres humanos y en animales, para echar luz sobre los mecanismos subyacentes.

Los datos indican que los ambientes adversos en la gestación alteran la fisiología reproductiva de las hijas, con consecuencias para su futura capacidad reproductiva. Estas alteraciones están mediadas por la programación de cambios en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y en la estructura y función de los tejidos reproductivos, sobre todo, en los ovarios. La programación reproductiva puede observarse como un cambio en el momento del inicio de la pubertad y la menopausia/declinación reproductiva, alteración en los ciclos menstruales/estrales, ovarios poliquísticos y un riesgo elevado de cáncer en los tejidos reproductivos. Estas consecuencias reproductivas pueden afectar la fertilidad y la fecundidad de la descendencia femenina. Sin embargo, se necesitan más estudios para definir mejor el posible efecto de estos cambios programados en las siguientes generaciones.

V Curso Superior BIANUAL de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva Córdoba

SAEGRE 2021 - 2022

1ra y 2da Cátedra de Ginecología
de la Universidad Nacional de Córdoba

Directores

Prof. Dra. Mónica Nañez y Prof. Dr. Natalio Kuperman

Inicio por Zoom

CONTENIDOS GENERALES

- Anticoncepción
- Reproducción
- Aborto Recurrente
- Climaterio
- Síndrome metabólico
- Sexualidad
- Envejecimiento
- Algoritmos diagnósticos y terapéuticos en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva
- Osteoporosis y Metabolismo fosfocálcico
- Imágenes
- Adolescencia
- Síndromes hiperandrogénicos
- Amenorreas
- Laboratorio en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva
- Endometriosis
- Psiconeuroinmunoendocrinología

REQUISITOS DE INSCRIPCIÓN:

Enviar por correo electrónico a administracion@saegre.org.ar

CV no mayor a 4 páginas - Fotocopia certificada del título universitario -
Constancia de Especialista, Residente o Concurrente.

ABIERTA LA INSCRIPCIÓN - INICIO ABRIL 2021
www.saegre.org.ar - congresosaegre@gmail.com



Mafel

PROGESTERONA MICRONIZADA

UN TRATAMIENTO
NATURAL
para cada mujer

El parto pretérmino se asocia con el 70% de los casos de mortalidad neonatal y en el 50% de los casos de discapacidad del neurodesarrollo a largo plazo.¹

Mejor absorción y mayor biodisponibilidad.

No posee efectos teratogénicos.

Normaliza el ciclo menstrual en duración y cantidad de sangrado.



Referencia: 1- Romero, Roberto y Nicolaides, Kypros y Conde-Agudelo, Agustín y Tabor, Ann y O'Brien, John M. y Cetingoz, Elcin y Da Fonseca, Eduardo y Creasy, George W. y Klein, Katharina y Rode, Line y Soma-Pillay, Priya y Fusey, Shalini y Cam, Cetin y Alfirevic, Zarko y Hassan, Sonia S. y (2012). "LA ADMINISTRACIÓN DE PROGESTERONA POR VÍA VAGINAL A MUJERES CON ACORTAMIENTO DEL CUELLO UTERINO ASINTOMÁTICO DETECTADO POR ECOGRAFÍA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DISMINUYE EL PARTO PRETÉRMINO Y LA MORBILIDAD NEONATAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE DATOS DE PACIENTES INDIVIDUALES." Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Vol. 31, núm.4, pp.146-171 [Consultado: 14 de Mayo de 2020]. ISSN: 1514-9838. Disponible en : <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=912/91225242001>