

Novedades distinguidas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC. Cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa alrededor de una página.

9 - Comparan la Actividad Antiandrogénica de Distintos Anticonceptivos Orales

Hirvonen E, Luikku J, Erkkola R y colaboradores

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica
69(1):61-65, 1990

El etinilestradiol (EE) es el componente estrogénico de la mayoría de los anticonceptivos orales (AO); sin embargo, el progestágeno difiere considerablemente de un preparado a otro. Casi todos contienen un derivado de 19-nortestosterona con propiedades androgénicas propias que pueden ser causa de manifestaciones adversas, entre ellas, acné, seborrea e hirsutismo. Es por ello que uno de los principales objetivos de la industria farmacéutica fue crear agentes con menos actividad androgénica. El acetato de ciproterona (AC) es un derivado de 17-alfa-hidroxiprogesterona con efecto antiandrogénico parcial. Se incorporó en un AO (2 mg de AC más 0.05 mg de EE) en 1977 y desde entonces se observó que es muy eficaz en el tratamiento de los signos de androgenización. Posteriormente se introdujo otro preparado con igual dosis de AC pero con 0.035 mg de EE, con una eficacia terapéutica similar.

El AC tiene un efecto esencialmente antiandrogénico pero también una fuerte acción progestágena. A nivel molecular compite con los receptores de andrógenos. El desogestrel (DG) es un derivado de 19-nortestosterona, tiene menos actividad androgénica y menor capacidad de unión a los receptores de andrógenos, de manera tal que las pacientes que reciben DG-EE parecen presentar menos signos de androgenización; empero, existen indicios de que la combinación puede ocasionar acné. Como AO, ambos inhiben la producción ovárica de andrógenos e inducen aumento de globulinas de unión a hormonas sexuales que fijan testosterona libre. En este estudio abierto se compararon ambas combinaciones de fármacos en términos de síntomas asociados con la producción de andrógenos, tolerancia y control del ciclo.

La investigación fue llevada a cabo por 5 especialistas en clínicas privadas de Finlandia. Se incluyeron 162 mujeres de 20 a 40 años, asignadas en forma aleatoria a recibir AC-EE durante 658 ciclos (n = 83) o DG-EE durante 618 ciclos (n = 79). Todas las pacientes deseaban anticoncepción oral y presentaban síntomas relacionados con la producción de andrógenos. No se registraron diferencias entre los grupos en términos de edad, número de hijos, peso, presión arterial, regularidad de los ciclos menstruales y utilización anterior de AO. El estudio se prolongó durante 9 meses. Los 2 preparados se iniciaron el primer día del ciclo. Antes del estudio, todas las participantes fueron sometidas a examen ginecológico completo; en su transcurso fueron evaluadas cada 3 meses con controles de la presión arterial y del peso corporal. En una planilla las pacientes registraron los patrones de sangrado y los efectos adversos. Antes y en las visitas de seguimiento se constató la presencia de acné, seborrea e hirsutismo.

Se omitieron 52 ciclos en general (28 en el grupo AC-EE y 24 en el grupo DG-EE); aun así no se produjo ningún embarazo. Tampoco se registraron cambios sustanciales en el peso corporal o en la presión arterial. El control del ciclo fue adecuado en los 2 grupos aunque las pacientes tratadas con DG-EE presentaron sangrado leve con mayor frecuencia. Tres participantes que recibían DG-EE abandonaron el estudio durante el tercer ciclo y otra paciente lo hizo en el sexto; en el grupo AC-EE se produjo sólo una interrupción por este motivo, durante el sexto ciclo.

El índice total de hemorragia y el de sangrado menor fueron de 1.4% y de 2.4%, respectivamente, en las pacientes que recibieron AC-EE y de 3.2% y 4.2% en aquellas tratadas con DG-EE.

Ambos tratamientos fueron bien tolerados; 17% y 19% de las mujeres asignadas a AC-EE y DG-EE interrumpieron el estudio a causa de efectos adversos. No se produjeron complicaciones tromboembólicas ni se observaron manifestaciones de toxicidad hepática. En el transcurso

de los 9 meses de terapia, la incidencia de tensión mamaria, reducción de la libido, nerviosismo y depresión fue mayor en las mujeres tratadas con DG-EE en comparación con las que recibieron AC-EE. Los 2 preparados se acompañaron de beneficio sobre la dismenorrea, presente antes del tratamiento en el 31.7% de las mujeres del grupo AC-EE y en el 40.4% de las asignadas a DG-EE. Al final de la terapia, los porcentajes fueron 5.1% y 7.1%, respectivamente.

Antes del estudio, 96% y 99% de las mujeres del grupo AC-EE y DG-EE, respectivamente, presentaban acné facial. Los porcentajes de seborrea, en igual orden, fueron 72.6% y 69.2%. En cambio, el hirsutismo fue poco frecuente: sólo se observaron 3 casos leves en el grupo AC-EE y 6 en el grupo DG-EE.

La combinación AC-EE se asoció con mayor índice de cicatrización o mejoría de las lesiones del acné respecto de DG-EE; la diferencia fue estadísticamente significativa a favor de AC-EE en términos de acné.

En los primeros 6 ciclos de tratamiento, las 2 combinaciones presentaron un efecto igualmente favorable sobre la seborrea pero el índice final de éxito fue mayor en las mujeres que recibieron AC-EE. La mejoría en este parámetro fue del 61.2% en el grupo AC-EE y del 46.5% en el grupo DG-EE. Asimismo, AC-EE se asoció con un inicio más rápido de acción: el índice de cicatrización completa del acné facial (grave y leve) hacia el tercer ciclo fue mayor en las pacientes que recibieron AC-EE respecto de las tratadas con DG-EE.

El estudio demuestra que los signos relacionados con la producción de andrógenos son bastante frecuentes en las mujeres nórdicas. Sin embargo, debido a que no se observaron signos claros de virilización o de hirsutismo avanzado no se realizó un examen endocrinológico exhaustivo en el momento de la incorporación al estudio.

La piel y los anexos constituyen órganos blanco de los andrógenos; en otras palabras, estas hormonas cumplen un papel importante en la aparición de síntomas relacionados con los andrógenos, esencialmente mediante la estimulación de la función de las glándulas sebáceas. En general, los inhibidores de la ovulación pueden ejercer un efecto favorable sobre el acné y la seborrea al reducir la síntesis ovárica de andrógenos. No obstante, en pacientes más sensibles, el efecto androgénico parcial de los progestágenos puede promover o agravar estos trastornos cutáneos. El AC es un antiandrogénico muy potente con un fuerte efecto antigonadotrófico. Se lo utilizó con éxito en el tratamiento de los signos de androgenización, en combinación con EE. En los últimos años se sintetizaron nuevos preparados con acción androgénica mínima como DG o gestodeno.

En este estudio se comprobó que la combinación de AC-EE, en comparación con DG-EE, se asocia con alivio más rápido y prolongado de los síntomas relacionados con los andrógenos, tal como se había observado en investigaciones previas. Asimismo, la cicatrización completa de las lesiones de acné fue un hecho más frecuente en las pacientes asignadas a AC-EE (47.1% en comparación con 31.4%). Por el contrario, la mejoría del acné en otras localizaciones fue semejante con ambos preparados, quizá por el fuerte efecto antiandrogénico del AC. Las glándulas sebáceas son más grandes y numerosas en el rostro. Además, en esta localización, su vascularización es mayor que en otros sitios, fenómeno que explica una más elevada concentración del antiandrogénico en el órgano blanco.

En conclusión, las observaciones del presente estudio parecen indicar que ambos preparados son igualmente eficaces en relación con su tolerancia, el control del ciclo y la seguridad anticonceptiva. La combinación DG-EE tiene efectos beneficiosos sobre los signos de androgenización, pero AC-EE actúa en forma más rápida y los efectos son más importantes. Por lo tanto, concluyen los expertos, a la hora de elegir un AO para pacientes que presentan síntomas relacionados con la producción de andrógenos, la combinación de AC-EE sería la alternativa de elección.

10 - Beneficios del Masaje Perineal Prenatal sobre el Dolor Perineal Posparto y las Lesiones del Esfínter Anal

Daly L, O'Herlihy C, Eogan M

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
19(4):225-229, Abr 2006

Las lesiones del esfínter anal (EA) ocurren en el 3% de las mujeres cuyo primer parto es por vía vaginal. Algunos estudios que evaluaron la efectividad del masaje perineal prenatal para prevenir los desgarramientos del periné durante el parto arrojaron resultados alentadores, especialmente en mujeres mayores de 30 años.

Entre los factores que aumentan el riesgo de que se dañe el EA durante el parto se encuentran el hecho de ser primípara, la asistencia instrumental y la macrosomía fetal, aunque las lesiones pueden producirse en ausencia de estos riesgos obstétricos.

Las lesiones ocultas están causadas por traumatismos del EA externo; al no ser detectadas clínicamente, no se pueden reparar en el momento del parto. La mayoría de estas lesiones permanecen asintomáticas en el posparto, aunque es posible que sufran un deterioro a medida que pasa el tiempo, o luego de nuevos partos. Este daño oculto en partos vaginales aparentemente no complicados se produce en el 35% de las primíparas y hasta en el 80% de los partos con fórceps.

Las 179 participantes del presente estudio integraron dos cohortes: las 100 mujeres pertenecientes al grupo de masajes (GM) se realizaron masajes perineales durante 5 minutos todos los días a partir de la semana 34 de gestación, mientras que las 79 restantes pasaron a formar parte de grupo control (GC). Todas las mujeres eran nulíparas y la distribución por grupos no fue aleatorizada sino electiva.

Para evaluar el dolor perineal, los autores consultaron a las participantes en el tercer día posterior al parto, usando una escala de 5 puntos donde el 1 representaba ausencia de dolor y el 5 el mayor dolor posible.

A los 3 meses volvieron a contactar a las pacientes para estudiar el funcionamiento del EA; 43 mujeres (20 del GM) rehusaron continuar en la investigación. Las restantes completaron una evaluación acerca de la continencia y se sometieron a una manometría anal y a una ecografía endoanal. Las pacientes con síntomas de trastornos del EA fueron derivadas para su tratamiento oportuno.

Las mujeres del GM eran mayores (30 años) que las del GC (25.9 años); ninguna participante del primer grupo llegó a cumplir en un 100% el tiempo estipulado de masajes. De las pacientes que comenzaron el trabajo de parto en forma espontánea, hubo un porcentaje significativamente mayor de las integrantes del GM. Asimismo, las mujeres de más de 30 años de este grupo mostraron una proporción ligeramente mayor de integridad del periné pero, en general, no se observaron diferencias en la frecuencia de episiotomía y lesión del EA entre ambos grupos.

Por otra parte, se observó una diferencia significativa en la intensidad del dolor perineal percibido al tercer día posterior al parto, que fue menor en quienes se habían realizado masaje perineal durante el embarazo.

La evaluación de la función del EA reveló que las dos poblaciones estudiadas tuvieron evoluciones similares, aunque se observó una tendencia a una menor frecuencia de desgarramientos en las mujeres mayores de 30 años del GM.

Los autores destacan que las mujeres que eligieron integrar el GM eran mayores que las del grupo control; quienes aceptaron realizar los masajes mostraron una gran motivación: más del 70% de este grupo llevó a cabo esta práctica durante más del 34% del tiempo estipulado.

Asimismo, se registró una tendencia a la preservación de la integridad perineal con mayor frecuencia en las mujeres mayores de 30 años que pertenecían al GM, en quienes también notaron una menor incidencia de trastornos funcionales del EA en comparación con el GC.

Los autores comentan que las mujeres del GM probablemente adquirieron más conocimientos de su anatomía gracias a la práctica

de los masajes, con lo cual es posible que hayan tenido más "control" sobre el parto, lo cual se ve reflejado en el menor puntaje de dolor perineal posparto en este grupo.

Señalan que el masaje perineal es una práctica popular cuyos beneficios todavía no han sido probados, aunque existen indicios de que sería beneficioso para disminuir el dolor perineal posparto y reducir las lesiones ocultas del EA en primíparas mayores.

 Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/dat049/06710005.htm

11 - Confirman la Falta de Efectos de la Gripe Materna Sobre la Gestación y el Parto

Bánhidly F, Puhó E, Czeizel A, Acs N

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
19(3):135-140, Mar 2006

La gripe materna durante el embarazo no incrementa la probabilidad de que se presenten complicaciones durante la gestación ni resultados adversos en el parto.

En un estudio previo, los autores del presente trabajo demostraron que la infección por los virus gripales en las embarazadas se asociaba con un aumento de ciertas anomalías congénitas en los recién nacidos, fundamentalmente en el caso de presentarse fiebre. Existe además la opinión, generalmente aceptada, de que la gripe produce síntomas más graves y mayor mortalidad cuando ocurre durante el embarazo. Debido a que esa infección viral afecta con frecuencia a mujeres en edad fértil, esta investigación se propuso determinar la relación entre la gripe padecida por la madre durante el embarazo y sus complicaciones o los resultados adversos del parto. En especial, la atención se centró en la edad gestacional y el peso de los recién nacidos.

La población en estudio se constituyó del siguiente modo: por cada caso de anomalía congénita registrado en el *Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities* (HCCSCA) se seleccionaron 2 recién nacidos sin malformaciones (controles) del *National Birth Registry*. Se tuvieron en cuenta la edad gestacional, el sexo de los recién nacidos y el lugar de residencia de los padres. Para los objetivos del presente estudio sólo se evaluaron los controles, ya que las malformaciones congénitas pueden tener efecto mucho más notable sobre las complicaciones del embarazo y del parto que la gripe. El período de estudio se extendió desde 1980 hasta 1996. La información respecto de la gestación y el parto del grupo de control se obtuvo a partir de los folletos de atención prenatal, las historias clínicas y de un cuestionario específico entregado a las madres. Con estos recursos se dispuso de datos sobre el 83% de la población seleccionada.

Fueron evaluados 38 151 nacimientos (1.8% del total de los notificados en el lapso de estudio). Las madres de 1 838 niños (4.8%) habían padecido gripe durante la gestación y la prevalencia de infección fue similar en todos los meses del embarazo. Se observó una frecuencia algo mayor en las mujeres profesionales o trabajadoras especializadas que en las amas de casa, las que representan el estrato socioeconómico más bajo en el país donde se llevó a cabo el ensayo. Las manifestaciones de la infección aguda comprometieron con frecuencia algo superior el aparato digestivo en las madres con gripe. No se observaron diferencias en el consumo de fármacos, excepto el de antitérmicos y antimicrobianos, más frecuente entre las mujeres con gripe.

Respecto de uno de los objetivos principales del estudio, no hubo ninguna diferencia en la prevalencia de las complicaciones del embarazo entre las madres que habían padecido gripe y las que no la habían presentado. Los hallazgos principales de este trabajo, al analizar los resultados del parto, fueron que la gripe materna se asoció con una edad gestacional promedio levemente mayor (0.1 semana) y un peso promedio al nacer de los neonatos algo superior (37 g). Estos datos se tradujeron en una menor proporción de nacimientos pretérmino y de recién nacidos con bajo peso. Sin

embargo, tales diferencias carecieron de significación estadística y podrían ser explicadas por la presencia de factores de confusión.

Una de las principales limitaciones de este trabajo corresponde a la falta de confirmación serológica de la infección viral en las madres. Además, no se tuvo en cuenta el hábito tabáquico materno entre los factores de confusión posibles.

La principal conclusión de los autores fue que la gripe materna no modifica la prevalencia de complicaciones del embarazo ni se relaciona con resultados desfavorables del parto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06720006.htm

12 - Los Inhibidores de la Aromatasa Parecen ser Eficaces para el Dolor Asociado a la Endometriosis

Bulun S, Attar E

Fertility and Sterility 85(5):1307-1318, May 2006

Los inhibidores de la enzima aromatasa son agentes altamente específicos cuyo empleo en pacientes con endometriosis permite reducir el dolor asociado.

La endometriosis es una entidad caracterizada por la presencia de tejido uterino endometrial fuera de su localización normal, principalmente en el peritoneo pelviano. El diagnóstico es más frecuente en las mujeres en edad reproductiva, y se asocia con una importante morbilidad que incluye dolor pelviano e infertilidad. La endometriosis es una enfermedad dependiente de los estrógenos, por lo cual su manejo estándar busca inducir un hipoestrogenismo o antagonizar la acción de estas hormonas. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las modalidades terapéuticas no han demostrado resultados exitosos con respecto al manejo del dolor.

La aromatasa es una enzima esencial para la síntesis de estrógeno, y participa en la conversión de androstenediona y testosterona a estrona y estradiol. Por lo tanto, representa un importante objetivo para la inhibición de la síntesis de estradiol. Si bien la aromatasa es una enzima P450 que comparte características con otras enzimas de esta clase, presenta elementos propios referidos a la reacción de aromatización que permiten una inhibición selectiva de su acción. La enzima se localiza en el retículo endoplasmático de las células productoras de estrógeno, y la transcripción del gen que la codifica se encuentra altamente regulada por un mínimo de 10 promotores. Los inhibidores de la aromatasa se clasifican en tipo I y II. En el primer caso, los inhibidores determinan que la enzima inicie la hidroxilación y, de esta manera, la actividad de ésta queda bloqueada en forma permanente. Un agente de este tipo es el exemestano.

Por su parte, los inhibidores de tipo II se unen al sitio activo de la enzima y no desencadenan ninguna actividad por parte de ésta. En este caso, el inhibidor puede separarse del sitio de unión, y así se vuelve a iniciar la competición entre éste y el sustrato. El anastrozol y el letrozol representan ejemplos de inhibidores de tipo II.

Los inhibidores de la aromatasa fueron desarrollados para suprimir la producción de estrógeno por parte de los neoplasmas dependientes de esteroides sexuales. El primero en ser empleado fue la aminoglutetimida, y posteriormente se introdujeron la segunda y tercera generación de agentes. Los efectos adversos de los inhibidores de la aromatasa comprenden cefalea leve, náuseas y diarrea, en tanto que los sofocos son más leves e infrecuentes que los asociados a la utilización de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). El uso a largo plazo de estos agentes se asocia con un riesgo potencial de osteoporosis y osteopenia. Los resultados de un estudio demostraron que la tasa de fracturas relacionadas con el empleo de anastrozol durante 5 años es de 7.1%. Por su parte, en un ensayo en el cual se comparaba el uso de anastrozol con el de un anticonceptivo oral en el tratamiento de pacientes premenopáusicas con endometriosis, no se observaron cambios significativos en la densidad ósea durante 6 meses de tratamiento.

Los inhibidores de la aromatasa inhiben la producción de estrógenos en los ovarios, el cerebro, el tejido de endometriosis y la periferia (tejido adiposo y piel, por ejemplo). La cantidad de aromatasa observada en las células de la granulosa del folículo de Graafian es notablemente mayor que la presente en los restantes tejidos mencionados. Por eso, los inhibidores de la aromatasa inhiben la actividad de esta última en estos tres tejidos, pero sólo parecen bloquearla parcialmente en el ovario.

En las pacientes con endometriosis, el fracaso de los tratamientos médicos estándar y la intervención quirúrgica en el alivio del dolor han determinado el uso de estos inhibidores. El anastrozol y el letrozol han sido empleados con éxito en estos casos. El uso aislado de estos agentes puede inducir la foliculogénesis ovárica, por lo cual son administrados en combinación con un anticonceptivo oral o con un análogo de GnRH. En el primer caso, el tratamiento se asocia con menos efectos adversos y puede administrarse durante un tiempo más prolongado. Sin embargo, aún se requiere la realización de estudios aleatorizados para la confirmación de la eficacia de estos regímenes terapéuticos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06n06000.htm

13 - El Embarazo Ectópico no Complicado no Necesariamente Debe Operarse

Ramakrishnan K, Scheid D

Journal of Family Practice 55(6):517-522, Jun 2006

El manejo de estrategias para mujeres con embarazo ectópico (EE) ha evolucionado rápidamente, con varias opciones ambulatorias para más pacientes, las cuales se describen a continuación.

Una vez realizado el diagnóstico de EE, las opciones incluyen tratamiento quirúrgico y médico, así como manejo expectante. La meta terapéutica es minimizar la enfermedad y la morbilidad relacionada con el tratamiento, mientras se preserva la potencialidad reproductiva de la mujer.

Se inyecta gammaglobulina a las mujeres Rh negativas. Las herramientas de predicción desarrolladas para ayudar en la toma de decisiones configuran una tabla de puntaje integrada por la edad de gestación, nivel de beta-GCH, nivel de progesterona, dolor abdominal, volumen del hemoperitoneo y diámetro del hemo-salpinge. Un puntaje menor de 12 es predictor de eficacia superior al 80% con tratamiento expectante o no quirúrgico. Para predecir respuesta a una dosis única de metotrexato, también se creó una tabla de puntajes donde a los factores anteriores se agregaron los hallazgos del ultrasonido y eco-Doppler color.

El manejo quirúrgico es el preferido para el EE roto. También está indicado para pacientes con inestabilidad hemodinámica, anemia, dolor durante más de 24 horas, niveles de beta-GCH mayores de 5 000 mIU/ml o con saco gestacional de más de 3-4 cm al examen ecográfico.

Las técnicas laparoscópicas reducen el trauma y la morbilidad de la salpingectomía o la salpingostomía. Comparado con los procedimientos previos, es menor la pérdida sanguínea, la necesidad de analgesia y la estadía hospitalaria, con lo cual el reintegro al trabajo es más rápido. La salpingostomía remueve el EE pero preserva la trompa de Falopio.

Se requiere la determinación semanal cuantitativa de beta-GCH para asegurarse de que no persiste el EE, lo cual sucede en 5% a 8% de las pacientes sometidas a esta intervención. La probabilidad de que tal situación se produzca aumenta con los EE menores de 2 cm, en los casos en que la intervención se realice menos de 6 meses después de la última menstruación y en casos con niveles > 3 000 mIU/ml de beta-GCH o nivel de progesterona por encima de 35 nmol/l.

El tratamiento expectante es posible cuando los niveles de beta-GCH son menores de 1 000 mIU/ml en pacientes asintomáticas con masas anexiales pequeñas y una tendencia a la resolución

espontánea que deciden aceptar el riesgo de ruptura tubaria. El aumento de los niveles de beta-GCH, el dolor, la inestabilidad hemodinámica o hemoperitoneo deben inducir a que se modifique la conducta. El 80% de las mujeres con niveles iniciales de beta-GCH menores de 1 000 mUI/ml tienen resolución espontánea del EE. En un estudio, las pacientes con esos valores, masas anexiales < 4 cm, ausencia de latidos fetales y menos de 1 200 ml de líquido en el fondo de saco de Douglas fueron controladas con ecografía y controles hematológicos de beta-GCH 2 veces por semana durante dos semanas. El resultado fue 88% de probabilidades de resolución espontánea. Pero cuando los niveles de beta-GCH fueron mayores de 1 000 mUI/ml con tendencia a la progresión, no hubo resolución espontánea del EE.

El manejo farmacológico puede aplicarse al 25% de las pacientes. El metotrexato depleciona los tetrahidrofolatos necesarios para la síntesis de ARN y ADN y para la replicación celular, por lo cual inhibe el rápido crecimiento de los trofoblastos en las pacientes con EE. Esta droga puede ser empleada para tratamiento primario, para EE persistente después de cirugía con preservación tubaria y en embarazos cervical y cornual. Las pacientes apropiadas para este tratamiento son aquellas sin inestabilidad hemodinámica o pruebas de ruptura tubaria, que desean quedar embarazadas en el futuro, que tienen saco gestacional menor de 3.5 cm, un nivel de beta-GCH inferior a 5 000 mUI/ml, sin motilidad cardiaca en la ecografía y que acepten un monitoreo postratamiento. El metotrexato sistémico resuelve el EE en 90% de las pacientes, la permeabilidad tubaria alcanza una tasa del 80% y las tasas de embarazo son del 60%, 8% de los cuales han de ser ectópicos. El costo de este tratamiento es de 5 721 dólares, mientras que la salpingostomía insume 4 066 dólares.

Previo al tratamiento deben evaluarse las funciones hematólogicas, renal y hepática. Luego del tratamiento, algunas pacientes experimentan aumento temporario del dolor abdominal, hemorragia vaginal y aumento de la beta-GCH. Debe descartarse la presencia de un EE roto si se agrava el dolor. Deben evitarse los exámenes pelvianos y las relaciones sexuales durante el tratamiento.

Para suministrar la droga se pueden utilizar 2 regímenes: 1) el de dosis única consiste en una inyección de 50 mg/m², con resultados positivos en el 87%, y 2) dosis múltiples de 1 mg/m² que se repiten en días sucesivos según la disminución de los niveles de beta-GCH, con lo cual se consiguen los resultados esperados en 97% de los casos, aunque con mayor cantidad de efectos secundarios indeseables.

El agregado de metilprednisolona aumenta la eficacia del metotrexato en casos de EE no rotos, lo cual reduce la necesidad de nuevas inyecciones de esta última droga y disminuye la posibilidad de tener que realizar laparotomía, sin que por ello aumenten los efectos secundarios.

Cuando existe actividad cardíaca fetal, mediante la inyección con la guía del ecógrafo de 0.5 ml de cloruro de potasio al 20% dentro del saco gestacional se puede lograr asistolia y la consiguiente resolución lenta del embarazo. Sin embargo, como no se afecta el trofoblasto, éste puede continuar creciendo y generar ruptura de la trompa. Otra opción es inyectar 1-3 cm³ de glucosa hipertónica bajo guía laparoscópica. Se sabe que mantiene la permeabilidad de la trompa y que en una experiencia se lograron muy buenos resultados, pero no pudieron ser corroborados por otros estudios. También se ha ensayado prostaglandina F-2 alfa dentro de la trompa para producir vasoconstricción y contracciones que expulsan el embarazo, pero se comunicaron graves efectos secundarios.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06o02002.htm

14 - Presentaciones Atípicas de la Preeclampsia

Stella C, Sibai B

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
19(7):381-386, Jul 2006

La hipertensión arterial es un acontecimiento frecuente durante el embarazo. El 70% de las mujeres que la padecen durante esta etapa evolucionarán a hipertensión gestacional y preeclampsia. La asociación entre hipertensión arterial y preeclampsia abarca distintos cuadros clínicos que van desde una elevación moderada de la presión hasta hipertensión gestacional aguda, preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetopenia).

Debido a la gran cantidad de informes acerca del diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia clásica, los autores describen algunas presentaciones atípicas.

Actualmente no se debería considerar el edema como parte de la tríada clásica de preeclampsia (hipertensión, proteinuria y edema) ya que este síntoma no es suficiente ni necesario para confirmar el diagnóstico. Además, en los embarazos normales el edema es un hallazgo frecuente y una tercera parte de las mujeres con preeclampsia nunca lo presentan. La proteinuria se define como una concentración de proteínas > 100 mg/dl en dos muestras aisladas de orina separadas por más de 4 horas o 0.3 g de proteínas en orina de 24 horas.

Se considera hipertensión al aumento de la presión sistólica por encima de 140 mm Hg y la presión diastólica > 90 mm Hg. En la preeclampsia moderada esta última varía entre 110 y 160 mm Hg. La preeclampsia grave se manifiesta con hipertensión gestacional grave asociada con leve proteinuria o cuando hay hipertensión con proteinuria grave (≥ 5 g/24 horas) con compromiso multiorgánico (edema pulmonar, convulsiones, elevación de las transaminasas hepáticas, dolor epigástrico, oliguria, trombocitopenia, alteraciones mentales, cefalea, visión borrosa).


La proteinuria se determina a través de tiras reactivas o el índice proteína/creatinina en la orina y varía de acuerdo con la contaminación, gravedad específica, pH, ejercicio y posición. Los criterios tradicionales de preeclampsia son hipertensión y proteinuria a partir de la semana 20 de la gestación. Sin embargo, se informaron casos de mujeres con preeclampsia o eclampsia en ausencia de hipertensión o proteinuria pero que presentaban otros signos, síntomas y anomalías bioquímicas.

No siempre la hipertensión se acompaña de proteinuria. En ausencia de ésta, la preeclampsia debe ser sospechada ante la presencia de hipertensión gestacional y síntomas cerebrales, epigastralgia, náuseas, vómitos y alteraciones bioquímicas (trombocitopenia y elevación de las enzimas hepáticas). Del 25% al 50% de las mujeres con hipertensión gestacional evolucionarán a preeclampsia y deben estar cuidadosamente controladas. Las mujeres con hipertensión gestacional grave sin proteinuria tienen mayor morbilidad perinatal que aquellas con preeclampsia moderada y deberían ser tratadas como si tuvieran preeclampsia.

Si bien la hipertensión es importante para el diagnóstico de eclampsia, se necesitan otras alteraciones para establecerlo con certeza. Informes recientes indican que la preeclampsia puede manifestarse solamente con pérdida capilar (ascitis, proteinuria) o alteraciones hemostáticas más insuficiencia multiorgánica. Estas pacientes pueden tener presentaciones atípicas de preeclampsia y deberían controlarse periódicamente los niveles de plaquetas y enzimas hepáticas.

Existen informes de preeclampsia y eclampsia antes de las 20 semanas de gestación en mujeres con degeneración hidrópica o molar de la placenta con o sin coexistencia del feto. Aunque es extremadamente infrecuente, puede haber preeclampsia-eclampsia en la primera mitad del embarazo sin existir degeneración molar de la placenta. En general los médicos piensan en nefritis lúpica, síndrome urémico hemolítico, encefalopatía hipertensiva, trastornos convulsivos o púrpura trombótica trombocitopénica.

La eclampsia debería ser considerada en toda paciente que durante el primer trimestre de gestación presenta convulsiones con hipertensión y proteinuria. La ecografía uterina descartaría embarazo molar e hidrópico o degeneración cística de la placenta. El tratamiento de elección es sulfato de magnesio intravenoso y la interrupción del

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

embarazo. La eclampsia tardía posparto tiene lugar entre las 48 horas y las 4 semanas del parto. Si bien históricamente nunca fue reconocida, hay investigaciones recientes que informan la existencia de la eclampsia posparto.

Los autores recomiendan considerar el diagnóstico de eclampsia, hasta demostrar lo contrario, en toda mujer que luego de las 48 horas del parto presenta hipertensión, proteinuria o edema. En caso necesario se deben realizar estudios imagenológicos.

En los Estados Unidos se recomienda el sulfato de magnesio como tratamiento de las convulsiones por eclampsia con una dosis de carga de 6 g seguida de 2 g/h durante por lo menos 24 horas. Al finalizar el tratamiento se debe controlar la diuresis, el peso y la presión arterial. Si la paciente persistiese en coma a pesar de la terapéutica implementada se deberán realizar estudios cerebrales por imágenes para descartar otra patología cerebral.

La anemia microangiopática hemolítica es el sello de la tríada del síndrome HELLP. Las características clásicas incluyen: frotis anormal (esquistocitos, equinocitos), elevación de la bilirrubina indirecta, descenso de la haptoglobina, elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) y una caída significativa de la hemoglobina. Informes recientes publican casos de síndrome "HELLP" con ausencia de hemólisis. Weinstein definió originalmente la elevación de las enzimas hepáticas como los niveles anormales de aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT) y bilirrubina.

El valor de corte para la plaquetopenia del síndrome HELLP varía entre 75 000/mm³ y 279 000/mm³. Por lo tanto, la eclampsia grave con elevación de las enzimas hepáticas y valores normales de plaquetas fue clasificada como "EL". Debido a las distintas formas de presentación del síndrome HELLP, Sibai decidió normatizar los criterios diagnósticos en frotis periférico anormal, hiperbilirrubinemia (> 1.2 mg/dl), disminución de la haptoglobina, caída importante de la hemoglobina sin causa que lo justifique, elevación al doble del límite superior normal de AST y ALT, elevación al doble del límite superior normal de LDH y plaquetas < 100 000/mm³. Del 10% al 15% de las pacientes con diagnóstico de HELLP no tienen hipertensión ni proteinuria.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/06n16002.htm

15 - El Tratamiento Prolongado con Corticoides en Embarazadas Aumenta el Riesgo de Diabetes Gestacional

Yildirim Y, Tinar S, Soner R y colaboradores

Journal of Perinatal Medicine 34(4):280-284, 2006

El tratamiento prolongado con corticosteroides podría predisponer a la aparición de diabetes mellitus durante el embarazo. La diabetes gestacional se asocia con una variedad de complicaciones del embarazo, tanto maternas como fetales y neonatales. Además, las mujeres afectadas se hallan ante un riesgo aumentado de presentar diabetes después de la finalización de la gestación.

Con anterioridad se ha demostrado que la intolerancia a la glucosa de las pacientes con diabetes gestacional se asocia tanto con una afección de la secreción de insulina como con un incremento de la resistencia a esta última.

A su vez, se ha sugerido que la exposición a corticosteroides exógenos, con agentes beta-adrenérgicos o sin ellos, en la amenaza de parto prematuro afecta los resultados del estudio con administración de glucosa en mujeres embarazadas sin antecedente de diabetes gestacional y se asocia con un deterioro de la tolerancia a la glucosa en aquellas que sí presentaban este cuadro. Sin embargo, se dispone de poca información acerca de la asociación entre el tratamiento crónico con corticosteroides para diversas enfermedades y el riesgo de aparición de diabetes gestacional. Al respecto, los autores del presente trabajo investigaron si el último aumentaba frente al antecedente de una terapia prolongada con corticosteroides.

El estudio incluyó a 25 mujeres embarazadas con diagnóstico de

púrpura trombocitopénica idiopática realizado durante el embarazo y tratamiento prolongado con corticosteroides (> 4 semanas), y a 104 embarazadas sin antecedente de administración exógena de estos agentes.

En el primer grupo, cuyo tratamiento consistía en 5 a 10 mg/día de prednisona, se llevó a cabo el primer estudio de tolerancia a 50 g de glucosa y durante una hora a las 16 semanas de gestación; la presencia de resultados anormales determinó la realización de otro estudio con 100 g de glucosa durante 3 horas. En aquellas mujeres en quienes no se diagnosticaba diabetes en dicho momento, el estudio de pesquisa volvía a realizarse a las 28 semanas. Por su parte, en las embarazadas del grupo control, la pesquisa inicial se llevó a cabo a las 28 semanas de gestación. En ambos grupos se realizó un nuevo estudio, esta vez con 75 g de glucosa, después de 6 semanas de producido el nacimiento.

El promedio de la duración de la terapia con corticosteroides en el primer grupo fue de 9.8 semanas, y se observó una correlación positiva entre la duración del tratamiento y la aparición de diabetes gestacional. En el 24% de las embarazadas de este grupo se diagnosticó diabetes gestacional, mientras que en el grupo control este valor fue de 2.8%. Las tasas de prevalencia de diabetes posterior resultaron del 20% y 1.9%, respectivamente. Otras complicaciones fueron la hipertensión inducida por el embarazo (20% y 2.8%, en el mismo orden) y la infección del tracto urinario inferior (8% y 2.8%).

Todas las pacientes del grupo tratado con corticosteroides, con la excepción de una, recibieron el diagnóstico sobre la base de los resultados de la pesquisa realizada a las 16 semanas. Cinco de las 6 pacientes de este grupo requirieron tratamiento con insulina, mientras que los 3 casos de diabetes gestacional pertenecientes al grupo control fueron manejados con dieta.

Los resultados del presente trabajo indican que la terapia prolongada con corticosteroides exógenos parece desempeñar un papel de importancia en el deterioro de la tolerancia a la glucosa durante el embarazo. Sobre la base de sus hallazgos, los autores recomiendan el estudio temprano de la tolerancia a la glucosa y el manejo riguroso del cuadro, con el objeto de evitar las potenciales evoluciones adversas obstétricas y perinatales asociadas con la diabetes gestacional.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06919010.htm

16 - Niveles Aumentados de ADN Fetal en Casos de Retraso del Crecimiento Intrauterino y Preeclampsia

Smid M, Galbiati S, Cremonesi L y colaboradores

Prenatal Diagnosis 26(9):785-790, Sep 2006

Los niveles aumentados de ADN fetal en el plasma materno pueden indicar la presencia de una patología placentaria o del feto, aun frente a resultados normales en la velocimetría Doppler de la circulación uterina. La presencia de ADN fetal en el plasma materno ofrece la posibilidad de estudiar genéticamente al feto sin necesidad de recurrir a un método invasivo. Los niveles aumentados de ADN pueden asociarse a la presencia de diferentes patologías del feto o la placenta.

Por su parte, la velocimetría Doppler de la arteria uterina permite identificar las anomalías en el flujo sanguíneo de las arterias del útero. Según se ha demostrado, los resultados de este estudio son útiles para la identificación de las mujeres embarazadas en riesgo de preeclampsia o de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). En este último caso también se observa una alteración en los resultados de la velocimetría Doppler en la arteria umbilical debido a la redistribución del flujo de sangre en la circulación fetal.

Los trastornos en la placentación pueden asociarse con incrementos en el ADN fetal del plasma materno debido al aumento de la apoptosis y del ingreso a la circulación materna de partículas

correspondientes a microvellosidades del sincitiotrofoblasto. Se ha observado que en los casos de preeclampsia, los niveles de ADN fetal en el plasma materno pueden aumentar hasta 5 veces; sin embargo, los estudios referidos a la relación entre estos niveles y el RCIU son escasos y sus resultados, contradictorios.

En el presente trabajo, los autores buscaron determinar si el RCIU se relacionaba con incrementos en los niveles de ADN fetal en el plasma materno, tanto en asociación con preeclampsia como en ausencia de ésta.

Además, se estudió si el ADN fetal se hallaba en relación con los resultados de la velocimetría Doppler.

El estudio incluyó 64 mujeres embarazadas, con fetos de sexo masculino. Un total de 21 pacientes presentaban RCIU (mediana de 31 semanas de gestación), mientras que 15 presentaban RCIU y preeclampsia (mediana de 33 semanas) y 28 sólo preeclampsia (mediana de 32.5 semanas).

Además, el estudio incluyó un grupo control de 89 embarazadas, también con fetos de sexo masculino, sin las entidades mencionadas. En todos los casos se realizaron velocimetrías de las arterias uterina y umbilical, y se analizaron los niveles de ADN fetal en el plasma materno.

Se observó que dichos niveles fueron superiores en las embarazadas con RCIU (332.7 ge/ml), preeclampsia (304.1 ge/ml) o ambos (475.4 ge/ml) que en las del grupo control (83.1 ge/ml). Las pacientes con RCIU y preeclampsia mostraron las mayores concentraciones, las cuales resultaron, en promedio, 6 veces superiores a las observadas en el grupo control.

Con relación al estudio de velocimetría Doppler de las arterias uterinas, las pacientes con resultados normales o anormales no mostraron diferencias significativas con respecto a los niveles plasmáticos de ADN fetal. Sin embargo, en el estudio de la arteria umbilical, los resultados anormales se asociaron con mayores niveles de ADN fetal que los observados en las pacientes con resultados normales en dicha evaluación. En las primeras, la mediana del contenido de ADN fetal en el plasma fue 3 veces superior al de las últimas.

Los resultados del presente estudio indican que en los casos de RCIU, los niveles de ADN fetal en la circulación materna se encuentran elevados, al igual que en los de preeclampsia. Este incremento en el ADN fetal se asocia con una alteración de los resultados en el estudio de la arteria umbilical por velocimetría Doppler, aunque no muestra relación con los obtenidos en la evaluación de la arteria uterina.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/06n21010.htm

17 - Determinan el Abordaje más Util en Pacientes con Sangrado Uterino Disfuncional

Wade S, Magee G, Metz L, Broder M

Journal of Reproductive Medicine 51(7):553-562, Jul 2006

Se estima que alrededor del 10% de las mujeres en edad reproductiva tiene menorragia (pérdida de más de 80 ml de sangre menstrual). Sin embargo, este porcentaje se eleva a casi un 30% entre los 35 y 59 años, según la referencia de las propias pacientes. La raza no blanca, el ser soltera y un bajo nivel socioeconómico serían factores de riesgo de esta complicación.

La menorragia puede obedecer a causas orgánicas (fibroides, pólipos) o funcionales; en el 80% de los casos no se identifica un motivo obvio y se establece el diagnóstico de sangrado uterino disfuncional (SUD).

El tratamiento médico del SUD incluye el uso de anticonceptivos orales (AO) o progestina (menos frecuentemente antiinflamatorios

no esteroides y antifibrinolíticos), destrucción endometrial e histerectomía. Aunque las guías establecen que siempre debe intentarse primero el tratamiento médico aún no existe consenso acerca del mejor abordaje y se considera que los profesionales optan por los métodos que mejor se adaptan a cada paciente. Así, alrededor del 70% de las mujeres que son sometidas a histerectomía por SUD no fueron tratadas previamente con fármacos; a la inversa, un número considerable de pacientes reciben durante años terapia médica sin éxito.

En el momento de seleccionar una alternativa terapéutica se consideran la probabilidad de éxito, los riesgos asociados con el tratamiento y el costo, pero en el caso del SUD la falta de datos precisos sobre cada uno de estos parámetros complica la decisión final. En este trabajo, los autores crean un modelo analítico de decisión para determinar si las técnicas de ablación de segunda generación se asocian con ventajas económicas en relación con el tratamiento médico, la ablación de primera generación o la histerectomía.

Se incluyeron mujeres premenopáusicas de menos de 40 años con diagnóstico de SUD por causas benignas que no deseaban tener hijos en el futuro. El modelo evaluó la relación entre costo y eficacia durante un período de 18 meses y tuvo por finalidad detectar complicaciones a corto plazo y la necesidad de nuevos tratamientos.

Los autores identificaron tres estrategias primarias de terapia, confirmadas como elecciones apropiadas según el *American College of Obstetrics and Gynecology* para el sangrado anovulatorio (AO; histerectomía o destrucción endometrial o ablación). Las técnicas de ablación se agruparon de manera tal que reflejaran el costo, la utilización de recursos y el perfil de eventos adversos.

Los procedimientos que requirieron visualización histeroscópica de la cavidad endometrial se consideraron de primera generación mientras que los que no necesitaron la visualización se consideraron de segunda generación (ablación con balón térmico o con microondas). Se analizaron diversas variantes de estas 3 estrategias primarias con el objetivo de reflejar mejor la diversidad de opiniones en el tratamiento del SUD.

En virtud de que no hay acuerdo con respecto a la duración óptima del tratamiento con AO se tuvieron en cuenta 10 escenarios posibles; el caso de referencia consistió en la terapia durante 18 meses independientemente de la mejoría clínica.


Los otros abordajes contemplaron la indicación de cirugía (ablación o histerectomía) en pacientes sin mejoría con los AO. Se calculó la relación entre costo y eficacia para cada una de las alternativas en combinación con 3, 6 o 9 meses de tratamiento inicial con AO. Las pacientes que no mejoraron con la ablación fueron sometidas a un segundo procedimiento o extirpación uterina: la probabilidad de evolucionar a esta etapa se estimó a partir de la literatura médica existente y de la experiencia clínica.

El éxito se definió en presencia de un puntaje inferior a 100 en la *Pictorial Blood Loss Assessment Chart* (PBAC). El costo y la eficacia se establecieron a partir de artículos al respecto identificados en PubMed entre 1966 y 2003. Los costos de la medicación y de los dispositivos se obtuvieron a partir del *Drug Topics Red Book* mientras que los costos profesionales se calcularon con el libro de códigos *American Medical Association Current Procedural Terminology* y con el *Medicare Reimbursement Fee Schedule* de 2003. Los costos hospitalarios se calcularon a partir de las guías *Medstat 2002*. En los modelos también se consideraron los costos derivados de posibles efectos adversos que ocasionan gastos sanitarios importantes.

En promedio, las ablaciones de primera y de segunda generación se asociaron con mejoría semejante del SUD; las técnicas de segunda generación fueron seguidas menos frecuentemente por cirugía invasiva posterior.

La búsqueda bibliográfica identificó 318 artículos, 133 de los cuales incluyeron datos de importancia. Por lo general se utilizó la información de estudios aleatorizados; cuando esto no fue posible se analizaron trabajos que incluyeron un amplio número de pacientes (más de 300).

Los resultados del modelo según costos totales, meses sin SUD e índice de incremento de costo y eficacia (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) mostraron que el tratamiento temprano con

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

ablación de segunda generación es la estrategia más eficaz en términos económicos y de éxito clínico.

La opción, al ser comparada con la terapia con AO durante 18 meses, mostró una ganancia de 7.6 meses libres de SUD después de 3 meses de AO. Los procedimientos de ablación de segunda generación fueron superiores a los de primera generación (menos costosos y más útiles).

Al utilizar como parámetro de eficacia un puntaje inferior a 75 en la PBAC (definición de éxito utilizada por la FDA para aprobar los dispositivos de ablación), los resultados no se modificaron. Al considerar la amenorrea como criterio de evaluación, los índices de éxito fueron del 40% y del 31% con la ablación de primera y de segunda generación, respectivamente; la histerectomía resultó el procedimiento más beneficioso en términos de costo y eficacia.

Se estima que de un 10% a un 30% de las mujeres premenopáusicas padece SUD; una proporción considerable de ellas no recibe el tratamiento adecuado. El SUD afecta sustancialmente el estado de salud, la calidad de vida y la productividad. De hecho, algunos estudios recientes demostraron una mejoría significativa en las escalas de morbilidad psiquiátrica después del tratamiento apropiado de la menorragia.

Se ha visto que el trastorno ginecológico afecta en forma adversa todos los dominios de la calidad de vida, entre ellos, el funcionamiento social, el humor y la irritabilidad. Asimismo, se compromete la vida en familia, el bienestar físico, el rendimiento laboral y las actividades de la vida diaria.

Las recomendaciones establecen que el tratamiento debería comenzar con los procedimientos menos invasivos para pasar progresivamente a los más invasivos, cuando los primeros no son exitosos. Sin embargo, no existen guías precisas acerca del momento óptimo para pasar de una etapa a la siguiente. Los AO, sin duda, representan la primera línea de terapia, no costosa y no invasiva. Sin embargo, su verdadera eficacia no se conoce con precisión: una revisión Cochrane de 1999 no encontró estudios de buena calidad al respecto. En el modelo actual, inclusive en el mejor de los escenarios, la ablación con técnicas de segunda generación parece ser la estrategia más eficaz en términos de costo y eficacia respecto del tratamiento prolongado con AO. Aunque la histerectomía es sin duda el procedimiento más exitoso, también es el que genera más costos, el que se asocia con la internación más prolongada y el que se acompaña del mayor riesgo de complicaciones.

La ablación endometrial es una opción mucho más nueva, pero su perfil de seguridad y eficacia a lo largo de un periodo de 10 años sugiere que debería considerarse con mayor énfasis, en comparación con el tratamiento médico, al menos desde la perspectiva clínica. Los estudios demostraron que la ablación temprana se acompaña de un elevado índice de satisfacción por parte de las pacientes, con mejor estado menstrual y con mejoría sustancial de la calidad de vida, en mujeres que no desean tener hijos en el futuro.

No existen dudas de que la medicina actual debe contemplar no sólo los aspectos relacionados con la evolución clínica sino también aquellos que tienen que ver con los costos. En este sentido, el modelo descrito en esta oportunidad demuestra que la ablación de segunda generación es la terapia más útil en términos de costo y eficacia para mujeres con SUD, inclusive cuando se la compara con el tratamiento prolongado con AO. El perfil de la histerectomía es exactamente opuesto al de los AO, muy eficaz pero con un costo elevado. De hecho, sólo se la considera superior a la ablación cuando el objetivo terapéutico es la amenorrea. Por el contrario, cuando la finalidad sólo es mejorar el SUD, la ablación de segunda generación es superior.

En conclusión, afirman los autores, a pesar de las limitaciones del estudio, los resultados indican que la administración de AO durante un corto periodo de tiempo seguida de la ablación uterina con técnicas de segunda generación sería el abordaje más beneficioso en términos de costo y eficacia. Sin embargo, la seguridad y las preferencias de la paciente son factores importantes a tener en cuenta en el momento de tomar la decisión terapéutica.

18 - Describen la Asociación entre Andrógenos y Obesidad en Ambos Sexos

Pasquali R

Fertility and Sterility 85(5):1319-13401, May 2006

Los andrógenos desempeñan un papel esencial en la distribución de la grasa corporal de acuerdo con el sexo. Al respecto, los niveles bajos de testosterona en los hombres y los valores elevados de dicha hormona en las mujeres parecen asociarse con la aparición de síndrome metabólico.

La obesidad afecta notablemente la secreción y metabolismo de las hormonas sexuales, cuyos trastornos pueden determinar la aparición de infertilidad en hombres y mujeres. Los andrógenos desempeñan un papel esencial en la distribución de la grasa corporal, y los cambios en su concentración observados en la obesidad pueden afectar la susceptibilidad a determinadas entidades, como diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. En los hombres obesos, los niveles de testosterona tienden a disminuir con el aumento del peso corporal, mientras que en las mujeres puede tener lugar un estado de hiperandrogenismo, especialmente en aquellas con fenotipo de obesidad abdominal. En ambos sexos se observa una reducción de los niveles de globulinas transportadoras de hormonas sexuales (GTHS), los cuales son más bajos en los individuos con obesidad abdominal que en aquellos con obesidad periférica.

Sin embargo, mientras que en los hombres la reducción de las GTHS disminuye la disponibilidad de testosterona libre, en las mujeres se observa el efecto contrario.

Las gonadotropinas son los factores más importantes en la regulación de la síntesis de andrógenos, tanto en hombres como en mujeres. Se sabe que en los hombres obesos se reduce la secreción de hormona luteinizante (LH), mientras que esto no se observa en las mujeres con obesidad. Sin embargo, otros factores también podrían ser responsables de la depresión del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, observada en los primeros, y el hiperandrogenismo relativo asociado a la obesidad abdominal, en las mujeres. Al respecto, se ha propuesto la acción de los estrógenos, el eje hipotalámico-hipofisario-corticosuprarrenal, la leptina, la grelina, los receptores de andrógenos y de enzimas esteroideogénicas específicas en los tejidos periféricos, principalmente el tejido adiposo.

El fenotipo de obesidad abdominal es parte del síndrome metabólico. Es probable que los trastornos en los niveles de andrógenos observados en la obesidad desempeñen un papel en la aparición de la mencionada entidad. Los niveles bajos de testosterona y el hiperandrogenismo observados en hombres y mujeres obesos, respectivamente, se asocian con obesidad abdominal y con todos los elementos del síndrome metabólico, como resistencia a la insulina con hiperinsulinemia compensatoria, bajos niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos aumentados e hipertensión. Los hallazgos científicos actuales sugieren que los niveles bajos de testosterona endógena podrían representar, en los hombres, un factor etiológico de obesidad, resistencia a la insulina y múltiples factores de riesgo cardiovascular, mientras que en las mujeres, la acción deficiente de la insulina y el exceso de andrógenos, en presencia de obesidad, favorecen la aparición de estados de intolerancia a la glucosa.

Los resultados de estudios anteriores referidos a los efectos de la administración de testosterona en hombres obesos demostraron la existencia de una acción directa de la deficiencia de esta hormona en la acumulación de grasa visceral y la aparición de anomalías metabólicas. Por otra parte, en los trabajos realizados en mujeres obesas con hiperandrogenismo y síndrome de ovarios poliquísticos, se demostró que la supresión de las concentraciones de andrógenos presentaba efectos en la distribución de la grasa corporal, con reducción de los depósitos de grasa visceral, y en las anomalías metabólicas.

La obesidad y otros elementos del síndrome metabólico parecen asociarse con niveles bajos de testosterona en los hombres y con valores elevados de esta hormona en las mujeres. Los efectos observados a partir de la administración de andrógenos y de antiandrógenos en hombres y mujeres obesos parecen confirmar esta asociación.