

## SEGUNDO CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS

La Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) dentro de su permanente afán de patrocinar actividades científicas y de docencia, ha concretado exitosamente en este año 2007, la realización de su Segundo Consenso FASEN de Endocrinología.

Nuevamente, con la Coordinación General y modular del Dr. Oscar Levalle y de los Dres. Paula Mereshian y Hugo Fideleff en la Coordinación de sus módulos respectivos, se ha logrado materializar un actualizado Consenso que respondió a una profunda revisión de los aspectos más trascendentes de las áreas endocrinológicas que se abordaron.

Este Consenso contó con la participación de reconocidos expertos argentinos en cada uno de los temas seleccionados y que se desarrollaron en arduas jornadas de trabajo los días 10 y 11 de agosto de 2007 en la localidad de Open Door, Bs. As. Pensamos que hemos favorecido el objetivo de aunar las opiniones de los expertos invitados en cada tema y lograr un valioso documento que permitirá, seguramente, actualizar el conocimiento y aplicación de ciertas normas diagnósticas y terapéuticas de los profesionales dedicados al tema.

Sólo el apasionado esfuerzo brindado, por los expertos invitados y coordinadores, ha permitido obtener las valiosas conclusiones que se están presentando. A todos ellos FASEN les reconoce su inestimable y desinteresada dedicación y aporte en nombre de todos los endocrinólogos argentinos.

También, nuestro profundo agradecimiento a la industria farmacéutica que permitió solventar los gastos originados para esta reunión.

Esperamos, que este documento cumpla con el propósito superior de brindar una adecuada docencia y material de consulta a los profesionales dedicados al estudio y tratamiento de las patologías endocrinas.

Dr. Eduardo Pusiol  
Presidente  
Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología  
(FASEN)

**APOYO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

**Colaboraciones de Oro:**

Merck-Serono; Novartis; Pfizer; Sidus

**Colaboraciones de Plata:**

Química Montpellier; Novo Nordisk

**Agradecimiento:**

Schering

---

## SEGUNDO CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS

Buenos Aires, 10 al 12 de agosto de 2007

### ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

**Coordinador:** *Dr. Hugo L. Fideleff*

**Panel de expertos:**

*Cristina Bazán, Tucumán*

*Alicia Belgorosky, Buenos Aires*

*Ignacio Bergadá, Buenos Aires*

*Hugo Boquete, Buenos Aires*

*Oscar Brunetto, Buenos Aires*

*Hamilton Cassinelli, Buenos Aires*

*Eduardo Chaler, Buenos Aires*

*Horacio Domené, Buenos Aires*

*Hugo Fideleff, Buenos Aires*

*Héctor Jasper, Buenos Aires*

*Alicia Martínez, Buenos Aires*

*Aldo Miglietta, Rosario*

*Mirta Miras, Córdoba*

*Liliana Muñoz, Córdoba*

*Beatriz Oliveri, Buenos Aires*

*Marco A. Rivarola, Buenos Aires*

*Gabriela Ruibal, Buenos Aires*

---

#### Mesa 1: Talla baja idiopática

---

*Hugo Boquete, Héctor Jasper, Alicia Martínez, Aldo Miglietta, Marco Rivarola (en representación del Panel de Expertos)*

**Definición**

Grupo heterogéneo de individuos cuya talla baja no puede ser explicada por una patología subyacente conocida. Por lo tanto constituye un diagnóstico de exclusión.

**Metodología de estudio**

- Historia clínica con:
  - *Antecedentes familiares*, incluyendo talla de los padres y datos sobre pubertad de la familia

- *Antecedentes personales:*

- Fecha de Nacimiento
- Edad gestacional
- Peso y longitud corporal al nacimiento
- Registros auxológicos previos

- *Examen clínico:*

- Peso y talla actuales (percentilo y SDS). La comparación de los parámetros auxológicos deberá realizarse con las tablas de referencia poblacionales, teniendo en cuenta posibles diferencias étnicas. También se deberá consi-

derar la relación de la talla del paciente con la talla parental

- Peso en kg (percentilo)
- Talla sentada (percentilo)
- Relación peso/talla
- Índice de masa corporal (percentilo y SDS)
- Velocidad de crecimiento de los últimos 4-6 meses. Si este período no está disponible, debe aclararse en que lapso se calculó
- Determinación de Edad Osea

- Descartar clínicamente y con exámenes complementarios las patologías pediátricas crónicas no endócrinas que puedan explicar la talla baja. Entre las más prevalentes considerar: anemias, parasitosis, síndrome de mala absorción, desnutrición, patología renal y hepática, displasias óseas y enfermedades genéticas.

En las niñas incluir cariotipo.

- Descartar causas endócrinas que no sean deficiencia de hormona de crecimiento (GH), en particular patología tiroidea y exceso de corticoides.
- Descartar deficiencia de GH de acuerdo a las normas aprobadas por el Ministerio de Salud de la Nación <sup>(1)</sup> y al consenso de la FASEN 2007 sobre el tema, incluido en este mismo número.
- Habiendo descartado las causas precedentes, se considerara al paciente como portador de talla baja idiopática.

### Tratamiento

En pacientes bajos, pero sanos y con secreción de GH normal, se ha utilizado el tratamiento con hormona de crecimiento, a dosis variables, para intentar incrementar su estatura adulta. Las autoridades regulatorias de USA, la Unión Europea y Australia han aprobado la indicación del tratamiento con GH en estos pacientes, basados en criterios dispares.

La decisión acerca de que pacientes deberían tratarse es difícil y se comenta ampliamente en el trabajo realizado por Hardin y col. <sup>(2)</sup>, donde de 182 encuestas completadas por endocrinólogos pediátricos miembros de la LWPES, el 88 % afirmó que no existe consenso acerca de que pacientes deben tratarse. En la misma publicación, 37% de los médicos afirmó que su decisión de indicar tratamiento estuvo influenciada por la insistencia de la familia.

En varias publicaciones (existen al momento diez ensayos randomizados con control), se refiere

una aceleración de la velocidad de crecimiento en respuesta al tratamiento en los primeros años <sup>(3)</sup>. Sin embargo, los beneficios sobre la talla final son aun motivo de controversia. Algunos autores refieren escasas diferencias entre las tallas esperadas y las alcanzadas, mientras que otros grupos encontraron resultados más significativos .

Solamente en dos publicaciones <sup>(4,5)</sup> se muestran los datos de talla final o cercana a la final. En el primero de ellos <sup>(4)</sup>, randomizado con grupo control sin tratamiento, se encontró un incremento de 7.5 cm en niñas tratadas comparadas con las no tratadas. En este estudio se utilizó una dosis de 0.33 mg (1 UI)/kg/semana y un esquema posológico adecuado. Sin embargo los resultados se refieren solamente a 8 niñas tratadas. En el segundo estudio <sup>(5)</sup>, que constituye el único randomizado, controlado con grupo placebo, con resultados de talla final adulta, se observó una ganancia de 3.7 cm (incremento de 0.57 DS). Sin embargo, la dosis de GH empleada fue de 0.22 mg (0.66 UI)/kg/semana administrada 3 veces por semana. Esta dosis y su frecuencia son inferiores a la recomendada actualmente en pacientes sin deficiencia de GH. El tiempo promedio de tratamiento fue de alrededor de 6-7 años y se encontró un alto porcentaje de abandonos tempranos del mismo (56 % para GH, 67 % para placebo).

Los restantes trabajos tienen solamente resultados de la respuesta a corto plazo, con ganancias en un rango desde no ganancia a 0.7 DS en el primer año <sup>(3)</sup>.

No se observaron efectos adversos, pero estos no fueron particularmente referidos en todos los trabajos. No existe información sobre efectos adversos a mediano y largo plazo, especialmente sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y la capacidad oncogénica de los factores de crecimiento, por lo que se recomienda cautela en la indicación y en el seguimiento de este tratamiento. Tampoco se encontraron mejorías en la calidad de vida, impacto psicológico o autoestima <sup>(6,7)</sup>.

De acuerdo a la literatura se ha empleado una dosis de 0.25 – 0.40 mg ( 0.75 - 1.20 UI)/kg/sem. Algunos autores recomiendan titular la dosis de GH en función de los niveles de IGF1 alcanzados, para evitar superar los 2 DS para sexo y edad <sup>(8)</sup>. Dado el elevado costo del tratamiento, al igual que en otras indicaciones aprobadas para empleo de GH, esto constituye un factor a considerar <sup>(9)</sup>.

En una revisión acerca del manejo de esta patología Lee M<sup>(10)</sup> reconoce que se requieren más ensayos con mayor número de pacientes y un mejor análisis del impacto en la calidad de vida y el costo/beneficio y que hasta no tener datos más concluyentes este tratamiento no debería ser indicado para estos pacientes, salvo en condiciones muy excepcionales. Por otra parte Dunkel D<sup>(11)</sup> en una revisión reciente, llega a una conclusión semejante.

### Comentarios del Panel

*Hasta el presente, son escasos los datos sobre la efectividad del tratamiento como para hacer una recomendación general. Si bien, algunos pacientes podrían beneficiarse con el tratamiento con GH, los conocimientos actuales no permiten definir límites precisos para indicar tratamiento.*

*El panel considera que la indicación debe ser efectuada por un Pediatra Endocrinólogo con experiencia en trastornos del crecimiento. El seguimiento longitudinal con apropiados controles y revisión pe-*

*riódica del manejo son indispensables.*

*Al igual que lo publicado por diferentes grupos, durante los últimos años, no existe consenso unificado en el panel sobre la indicación de tratamiento en estos niños.*

*Algunos integrantes proponen indicar tratamiento solamente en los pacientes con talla baja idiopática cuya estatura esté por debajo de -2.5 DS y su velocidad de crecimiento no permita esperar crecimiento de recuperación (percentilo de VC < 25).*

*Otros consideran que, dado que los datos existentes sobre la talla adulta (mejor indicador del éxito terapéutico) son escasos, la decisión de indicar el mismo debe ser individualizada.*

*Finalmente, existe consenso sobre la necesidad de investigación en forma de estudios a largo plazo, multicéntricos, randomizados y controlados, enfocados en el análisis de la talla adulta, para corroborar los beneficios de los pacientes en términos de autoestima y calidad de vida, así como, también, en la relación costo beneficio.*

### Bibliografía

1. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Financiamiento del Tratamiento con Hormona de Crecimiento. Resolución 120/92
2. **Hardin DS, Woo J, Butsch R y col.** Current prescribing practices and opinions about growth hormone therapy: results of a nationwide survey of paediatric endocrinologists. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66(1):85-94, 2007
3. **Bryant J, Baxter L, Cave C y col.** Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* Jul 18;(3):CD004440, 2007
4. **McCaughey E, Mulligan J, Voss L y col.** Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet* 28;351(9107):940-944, 1998
5. **Leschek E, Rose S, Yanovski J y col.** National Institute of Child Health and Human Development-Eli Lilly & Co. Growth Hormone Collaborative Group. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89(7):3140-3148, 2004
6. **Theunissen N, Kamp G, Koopman H y col.** Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. *J Pediatr* 140(5):507-515, 2002
7. **Ross J, Sandberg D, Rose S y col.** Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 89(10):4873-8, 2004
8. **Cohen P, Rogol A, Howard C y col.** Effects of IGF-based dosing on the efficacy of GH therapy in children: results of a randomized concentration-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 92(7):2480-2486, 2007
9. **Bryant J, Loveman E, Chase D y col.** Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in adults in relation to impact on quality of life: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 6(19):1-106, 2002
10. **Lee MM.** Idiopathic short stature. *N Engl J Med* 354: 2576-2582, 2006
11. **Dunkel L.** Management of children with idiopathic short stature. *Eur J Endocrinol* 155 Suppl 1:S35-38, 2006

## Mesa 2: Retraso puberal

Alicia Belgorosky, Ignacio Bergadá, Hugo Fideleff, Mirta Miras (en representación del Panel de Expertos)

### 1. Definición:

#### 1.1. Retraso puberal:

El retraso puberal puede ser considerado cuando los caracteres sexuales secundarios no se observan a una edad mayor que 2 SD de la media poblacional para cada sexo. Se podría generalizar el concepto de retraso puberal en el varón cuando a una edad de 14 años el volumen testicular es menor de 4 ml y en la mujer cuando a los 13 años no se observa aparición del desarrollo mamario.

#### 1.2 Pubertad Detenida:

Se la considera cuando un adecuado seguimiento longitudinal muestra una falta de progresión de la misma durante un período mayor a un año.

### 2. Causas del retraso y falla puberal

**2.1.** Hay múltiples causas de retraso puberal, sin embargo en la mayoría de los estudios reportados es más prevalente en el varón y en ambos sexos la causa más frecuente es lo que se conoce como retraso puberal constitucional (RPC), el cual, es usualmente familiar <sup>(1,2)</sup>. (Tabla 1)

#### **Tabla 1. Causas de Retraso Puberal e Hipogonadismo**

##### **Retraso puberal**

Constitucional

##### **Secundario a enfermedad crónica**

Respiratoria  
Gastrointestinal  
Hepáticas  
Renal  
Endócrina  
Hematológica  
Colagenopatía  
Infecciosa  
Desnutrición

Ejercicio Físico Intenso  
Oncológicas  
Anorexia Nerviosa  
Desorden psicoemocional  
Drogas

##### **Hipogonadismo**

##### **Hipogonadismo Hipogonadotrófico**

##### **Congénito**

“Idiopático”

Síndrome de Kallmann

Deficiencia de LH

Deficiencia de FSH

Displasia septo-óptica

Asociado a otras anomalías endócrinas

(panhipopituitarismo, hipoplasia adrenal, obesidad)

Síndromes Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl, etc

##### **Adquirido**

Tumores en la region selar y supraselar (prolactinomas, craneofaringiomas, germinomas, etc.)

Enfermedad Infiltrativa

Radioterapia

Cirugía

Trauma encefalocraneano

Infecciones

Autoinmunidad (hipofisitis)

##### **Hipogonadismo Hipergonadotrófico**

##### **Congénito**

##### **• Varones**

Síndrome de Klinefelter

Disgenesia gonadal

Alteración del receptor de LH

Desórdenes de la esteroideogénesis y o respuesta biológica a los androgenos (alteración en el receptor de andrógenos)

Anorquia

Criptorquidia bilateral

- **Mujeres**

Síndrome de Turner  
Disgenesia gonadal  
Insensibilidad completa a los andrógenos  
Mutación del receptor de FSH  
Deficiencia de P450 Aromatasa

- **Ambos sexos**

Síndrome de Noonan  
Síndrome de Alström  
Distrofia miotónica de Steiner

### Adquirido

- **Varones**

Orquitis bilateral  
Torsión testicular bilateral  
Castración quirúrgica o traumática  
Quimioterapia y Radioterapia

- **Mujeres**

Castración quirúrgica o traumática  
Falla ovárica prematura idiopática  
Torsión ovárica bilateral  
Ooforitis autoinmune  
Quimioterapia y Radioterapia

## 3. Nuevos Recursos Diagnósticos en el Varón

### 3.1. Clínica:

Los signos relevantes que deben ser evaluados para orientar el diagnóstico son: la presencia de micropene, microorquidismo, criptorquidia, eunucoidismo y signos o síntomas asociados (defectos de línea media, anosmia, etc.) así como el crecimiento y la maduración esquelética (edad ósea).

Respecto de las causas adquiridas, la signosintomatología compatible con enfermedades sistémicas y/o patologías del sistema nervioso central deberán ser consideradas <sup>(3-5)</sup>.

### 3.2. Bioquímica:

La determinación de los niveles séricos basales de gonadotropinas permitirán definir si el Hipogonadismo es Hipo o Hipergonadotrófico <sup>(6,7)</sup>.

En el hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) aislado o asociado a otras alteraciones, se deberán instrumentar las herramientas diagnósticas para diferenciarlo del RPC.

a) La prueba aguda de LH-RH con una respuesta baja no permite discriminar entre HH y el retardo

puberal constitucional.

b) La infusión de LH-RH (120') así como la infusión pulsátil de LH-RH por bomba durante 7 días, muestran una mejor eficiencia diagnóstica que la prueba en bolo, aunque no permiten discriminar en todos los pacientes ambas entidades <sup>(8)</sup>.

c) La relación LH/FSH sérica basal y/o bajo estímulo con LH-RH por diferentes metodologías ultrasensibles por encima de un valor estipulado de corte, permitiría caracterizar si el paciente ha iniciado su pubertad. Sin embargo, ello no excluye la presencia de un HH parcial.

d) Secreción pulsátil nocturna de LH: Si bien podría contribuir al diagnóstico, resulta invasiva, de costo elevado y actualmente limitada a estudios de investigación <sup>(9)</sup>.

e) Análogos de LH-RH: La respuesta gonadotrófica no discrimina en todos los casos entre HH y retardo puberal constitucional (superposición de valores) <sup>(10)</sup>.

f) La determinación basal de testosterona por encima de 0,5 ng/ml permitiría caracterizar que el paciente ha iniciado su pubertad. Sin embargo no es excluyente de la presencia de un HH parcial.

g) La presencia de concentraciones séricas basales bajas de testosterona como marcador de la función intersticial del testículo, la inhibina B así como la hormona antimulleriana (AMH) séricas como marcadores de la función de la célula de Sertoli, pueden ser de utilidad para el diagnóstico diferencial <sup>(11,12)</sup>.

## 4. Nuevos Recursos Diagnósticos en la Mujer

### 4.1. Clínica:

Las características fenotípicas, los antecedentes familiares, el crecimiento y la maduración esquelética (edad ósea) serán relevantes para orientar el diagnóstico.

### 4.2. Bioquímica:

Las consideraciones efectuadas respecto al eje hipotálamo hipofiso gonadal descriptas para el varón son similares en la mujer <sup>(8,9)</sup>.

La determinación de los niveles séricos de estradiol con las metodologías disponibles, no permiten definir el inicio de la pubertad ni discriminar entre HH y RPC.

Los niveles séricos disminuidos de inhibina B, inhibina A, y AMH en la mujer no contribuyen al diagnóstico diferencial.

Finalmente la información existente en la literatura muestra que todavía no ha surgido un consenso acerca de una prueba única confiable con la sensibilidad y especificidad necesarias para diferenciar el HH del RPC. Más aun, lo que se puede observar es que, si bien los valores medios entre los diferentes grupos evaluados son significativamente diferentes, es común observar una superposición, lo que limita la potencia diagnóstica de la prueba utilizada para el análisis individual.

## 5. Diagnóstico por imágenes:

### 5.1 Resonancia Magnética Nuclear de Cerebro (con especial exploración de la región selar y supraselar con y sin contraste)

Es de destacar que este estudio debe realizarse cuando por clínica y por los estudios complementarios, se sospecha una patología de la región hipotálamo hipofisaria.

### 5.2 Ecografía abdominal y pelviana.

## 6. Aportes de la genética molecular

La genética molecular ha permitido caracterizar el diagnóstico etiológico en algunos pacientes con HH congénito y efectuar el asesoramiento genético a las familias afectadas <sup>(13)</sup>.

También ha contribuido a conocer la heterogeneidad clínica en presencia de una misma mutación <sup>(14)</sup>. El HH puede ser recesivo ligado al X (KS1), autosómico dominante (alteración en el gen del FGFR1 (KS2) y autosómico recesivo (mutación en el gen del GnRHR). Sin embargo, recientemente se han descrito nuevos genes involucrados que han ampliado el conocimiento del HH <sup>(13,15,16)</sup>.

### 6.1. Genes involucrados en el desarrollo y la función del eje HHG cuya mutación en humanos se encuentran asociadas a HH:

Kal-1

FGF – R-1  
 Prokinectin 2 (Prok-2)  
 Prokinectin Receptor 2  
 LHRH factor (NELF)  
 FGFR1  
 GnRHR  
 GPR 54  
 FGF8  
 Leptina  
 Receptor de Leptina

Es importante recordar que aproximadamente un tercio de los casos de HH son familiares, mientras que el resto son esporádicos.

También debemos considerar el hecho que la ausencia de una mutación en pacientes con HH, no descarta que el cuadro sea secundario a otras alteraciones génicas aún no descriptas.

En los HH asociados a otras anomalías endocrinas congénitas o malformaciones, el estudio de genes como: PROP1, LHX3, LHX4, HESX1, SOX3, SOX2, DAX-1, etc., pueden contribuir a definir el diagnóstico, el fenotipo, la terapéutica y el asesoramiento genético pertinente.

## 6.2. Hipogonadismo Hipergonadotrófico congénito

El hallazgo de una mutación en los genes que codifican para el receptor de LH Y FSH contribuyen al diagnóstico. En los casos en los cuales además se asocia una anomalía de la diferenciación sexual el estudio de otros genes involucrados tales como SRY, SOX9, DYZ1, TSPY permitirían caracterizar el diagnóstico de origen desconocido.

Finalmente la genética molecular ha abierto un nuevo capítulo en el conocimiento de la fisiología del eje hipotalamo hipofisario gonadal. Sin embargo la heterogeneidad clínica asociada a diferentes mutaciones génicas, sugiere que la modificación de otros genes relacionados y/o factores epigenéticos pueden estar vinculados a la variabilidad observada.



**Referencias**

1. **Argente J.** Diagnosis of late puberty. *Horm Res.* 51 Suppl 3:95-100, 1999
2. **Pozo J, Argente J.** Ascertainment and Treatment of Delayed Puberty. *Hormone Research* 60:35-48, 2003
3. **Busiah K, Belien V, Dallot N y col.** Diagnostic des retards pubertaires. *Arch de Pediatrie* 2007, doi:10.1016/j.arcped.2007.05.012.
4. **Grumbach M.** A Window of Opportunity: The Diagnosis of Gonadotropin deficiency in the Male Infant. *J of Clin Endocrinol Metab* 90:3122-3127, 2005
5. **Rivarola M, Menilaharzu H, Warman M y col.** Endocrine disorders in 66 supraselar and pinela tumors of patients with prepubertal and pubertal ages. *Horm res* 37:1-6, 1992
6. **Wennink J, Delemarre-van de Waal H, Schoemaker R y col.** Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion patterns in girls throughout puberty measured using highly sensitive immunoradioactive assays. *Clin Endocrinol* 33: 333-344, 1990
7. **Sequera A, Fideleff H, Boquete H y col.** Basal ultrasensitive LH assay: A useful tool in the early diagnosis of male pubertal delay?. *J Ped Endocrinol & Metab* 15:589-596, 2002
8. **Delemarre-van de Waal H.** Application of gonadotropin releasing hormone in hypogonadotropic hypogonadism—diagnostic and therapeutic aspects. *Eur J Endocrinol* 151:U89-U94, 2004
9. **Brown D, Stirling H, Butler G y col.** Differentiation of normal male prepuberty and hypogonadotropic hypogonadism using an ultrasensitive luteinizing hormone assay. *Horm Res* 46: 83-87, 1996
10. **Wilson D, Horman P, Miles H y col.** Evaluation of the buserelin stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in males with delayed puberty. *J Ped* 148:89-94, 2006
11. **Young J, Rey R, Couzinet B y col.** Antimüllerian Hormone in Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2696–2699, 1999
12. **Rey R, Bergada I, Ropelato M y col.** Management of a boy with hypogonadism. In: *Progress in Paediatric Urology*. Editorial: Penwell Publishers PLC. London. Vol 8:27-43.
13. **Bhagavath B, Layman LC.** The genetics of Hypogonadotropic Hypogonadism. *Semin Reprod Med* 25:272-286, 2007
14. **Pitteloud N, Quinton R, Pearce S y col.** Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest* 117: 457–463, 2007
15. **Seminara S y col.** The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 349:1614–1627, 2003
16. **Iovane A, Aumas C, de Roux N.** New insights in the genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism *Eur J Endocrinol* 151 U83–U88.

## Mesa 3: Alteraciones del metabolismo fosfocálcico en endocrinología pediátrica

*Cristina Bazán, Oscar Brunetto, Hamilton Cassinelli, Beatriz Oliveri (en representación del Panel de Expertos)*

### ¿Cuándo pedir DMO en niños y adolescentes?

La osteoporosis es la alteración metabólica ósea más frecuente en el adulto; la densidad mineral ósea (DMO) en la edad adulta depende principalmente de la masa ósea máxima adquirida durante la etapa de adolescente y adulto joven (masa ósea pico) <sup>(1)</sup>.

Si bien está demostrado que la disminución de la DMO en el adulto se asocia a un aumento en el riesgo de fractura, este hecho hasta el momento no ha sido demostrado en pediatría.

Sin embargo es importante la evaluación de la DMO en la población Infante Juvenil, ya que el pediatra juega un importante rol, tanto en la prevención, como en el diagnóstico precoz de esta patología en la niñez, la cual ha sido reconocida como una entidad especialmente asociada a enfermedades crónicas <sup>(2)</sup>.

### **Indicaciones de la medición de la masa ósea en pediatría.**

El uso de la DMO tiene básicamente dos áreas de aplicación:

#### **a) Indicaciones clínicas:**

niños o adolescentes en los que se sospeche baja masa ósea por la enfermedad de base o tratamiento que reciben <sup>(3)</sup>.

##### *1) indicaciones absolutas*

- Hiper cortisolismo endógeno o exógeno (uso prolongado de corticoides en dosis suprafisiológicas)

- Enfermedades inflamatorias crónicas (incluyen enfermedades difusas del colágeno por ejemplo artritis crónica juvenil o enfermedades inflamatorias del intestino como por ej. enfermedad de Crohn)

- Osteogénesis imperfecta-Osteoporosis juvenil idiopática

- Inmovilización prolongada
- Secuelas neurológicas
- Fracturas recurrentes ante mínimos traumas

- Síndromes de malabsorción (por ej. Enf. Celiaca)
- Trastornos restrictivos de la conducta alimentaria
- Hipogonadismo primario o secundario

##### *2) indicaciones relativas:*

La decisión de indicar la medición en las siguientes patologías requiere un análisis individualizado por el médico en cada caso particular.

- Oncológicos
- Pacientes transplantados
- Enfermedades hematológicas crónicas
- HIV
- Déficit de hormona de crecimiento
- Diabetes mellitus
- Insuficiencia renal crónica
- Hipertiroidismo
- Hiperprolactinemia
- Errores congénitos del metabolismo
- Uso de anticonvulsivantes
- Osteopenia aparente por radiología

##### *3) Monitoreo del tratamiento específico para osteopenia-osteoporosis*

#### **b) Indicaciones en investigación:**

En grupos de pacientes con determinadas patologías o en los que se efectúen intervenciones para mejorar la masa ósea (ejercicio, suplementación con calcio) y/o farmacológicas

### **Recomendaciones para la interpretación de la DMO en niños**

*En este sentido concordamos con la posición de la ISCD (Internacional Society of Clinical Densitometry) (4):*

*La clasificación de osteopenia – osteoporosis de la OMS no debe ser usada en niños y adolescentes menores de 20 años*

*El T score no debe ser utilizado en niños. En su lugar debe usarse el Z Score.*

Los resultados de T score no deben aparecer registrados en los informes de pacientes pediátricos

Cuando el Z Score es inferior a  $-2.0$  el término de "DMO baja para la edad cronológica" o "inferior al rango esperado para la edad" puede utilizarse.

Los datos de referencia deben ser los más adecuados a la edad, sexo, raza y población evaluada<sup>(5)</sup>.

Los sitios esqueléticos de elección recomendados a estudiar son columna lumbar y esqueleto total.

Se han propuesto diversos métodos para ajustar DMO y contenido mineral óseo (CMO) por factores como tamaño corporal, estadio puberal, edad ósea, composición corporal (masa magra)<sup>(6-8)</sup>.

Aunque no existe consenso en la actualidad del método para ajustar la DMO

si se realizan ajustes deben ser consignados en el informe.

Estudios seriados de la DMO deben ser realizados en el mismo equipo de densitometría con el mismo tipo de escaneo y software<sup>(9)</sup>.

La densitometría ósea efectuada por DEXA (Doble haz de rayos X) evalúa el CMO (g) del área (cm<sup>2</sup>) del esqueleto escaneada dando como resultado la DMOa (densidad mineral ósea areal) (g/cm<sup>2</sup>). Como no mide el ancho del hueso no determina la DMOv (densidad mineral ósea volumétrica) (g/cm<sup>3</sup>) que sí puede realizarse con tomografía computada y pQCT<sup>(10)</sup>.

Por lo tanto un aumento de la DMOa puede reflejar tanto un aumento del tamaño como de la DMOv o de ambos. La interpretación de la DMOa es un desafío en niños y adolescentes, por los cambios en tamaño óseo por edad y desarrollo puberal, sobre todo en chicos con enfermedades crónicas en los cuales tanto el crecimiento escaso como la pubertad retrasada pueden afectar el tamaño óseo negativamente dando como resultado una infravaloración de la densidad mineral<sup>(11)</sup>.

### Bibliografía

1. **Bachrach L.** Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. Trends in Endocrinology & Metabolism 12:(1)22-28, 2001
2. **Brunetto O.** Osteoporosis en pediatría. Rev Arg Endocrinol Metab 43(1):90-108, 2006
3. **Bianchi ML.** Osteoporosis in children and adolescents. Bone 2007, doi: 10.1016/J.Bone.07.008, 2007
4. **Khan A, Bachrach L, Brown JP y col.** Standards and guidelines for performing central dual x-ray absorptiometry in premenopausal women, men and children. J Clin Densitom 7:51-64, 2004
5. **Leonard M, Propert K, Zemel B y col.** Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data: potential for misdiagnosis of osteopenia. J Pediatr 135:182-188, 1999
6. **Warner JY, Cowan FJ, Dunstan FD y col.** Measured and predicted bone mineral content in healthy boys and girls aged 6-18 years: adjustment for body size and puberty. Acta Paediatr 87:244-249, 1998
7. **Hogler W, Briodi J, Woodhead H y col.** Importance of lean mass in the interpretation of total body densitometry in children and adolescents. J Pediatr 143:81-88, 2003
8. **Nevill AL, Holder RL, Maffulli N y col.** Adjusting bone mass for differences in projected bone area and other confounding variables: an allometric perspective. J Bone Miner Res 17:703-708, 2002
9. **Leonard M, Feldman H, Zemel B y col.** Evaluation of low density spine software for the assessment of bone mineral density in children. J Bone Miner Res 13:1687-1690, 1998
10. **Gilsanz V, Gibbens DT, Roe T y col.** Vertebral bone density in children: effect of puberty. Radiology 166:847-850, 1988
11. **Neu C, Manz F, Rauch F y col.** Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: A study using peripheral quantitative computed tomography. Bone; 28:227-232, 2001

### Prevención de trastornos del metabolismo óseo en el tratamiento de la pubertad precoz

Es ampliamente conocido que la pubertad es un periodo crítico para la adquisición de la masa ósea ya que el mayor porcentaje de incremento de la misma, para alcanzar la masa ósea pico, se produce durante esta etapa, debido a la acción conjunta de los esteroides sexuales y factores de crecimiento<sup>(1,2)</sup>.

Se considera que el inicio de la pubertad es precoz, cuando ocurre antes de los 8 años en las mujeres y antes de los 9 años en los varones. El tratamiento de elección para la pubertad precoz de

origen central, es la utilización de los análogos del factor liberador hipotalámico de gonadotrofinas <sup>(3)</sup>.

La mayoría de los trabajos publicados informan que la densidad mineral ósea (DMO) en las pacientes con pubertad precoz se encuentra elevada para su edad cronológica, y apropiada para la edad ósea antes de iniciar la terapia con análogos <sup>(4)</sup>. Este tratamiento disminuye la DMO, principalmente a nivel del hueso trabecular (columna lumbar) <sup>(5,6)</sup>.

Al suspender el tratamiento el efecto sobre la mineralización ósea se revierte, observándose valores normales de DMO tanto para edad cronológica como edad ósea <sup>(7,8)</sup>.

Los marcadores de formación y resorción ósea están aumentados al inicio de la terapia con análogo y disminuyen con dicho tratamiento fundamentalmente durante los primeros meses. Se ha descrito dos años luego de la cesación de la terapia con análogo, una normalización de los marcadores de remodelamiento <sup>(5)</sup>. Faltan hasta el momento estudios longitudinales a largo plazo, para poder evaluar en forma definitiva la masa ósea pico.

*Se recomienda en estos pacientes asegurar una ingesta adecuada de calcio, niveles normales de vitamina D y actividad física para optimizar su masa ósea <sup>(9)</sup>. Se ha descrito en la literatura la utilidad de suplementar con un gramo de calcio diario en aquellas pacientes con historia familiar de osteoporosis u osteopenia detectada por densitometría durante el tratamiento <sup>(10)</sup>.*

### Bibliografía

1. Cooper C, Westlake S, Harvey N y col. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 17:337-347, 2006
2. Spelsberg TC, Subramanian M, Riggs Bl y col. The actions and interactions of sex steroids and growth factors / cytokines on the skeleton. *Mol Endocrinol* 13(6):819-28, 1999
3. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 56:129-148, 2002
4. Neely KE, Bachrach L, Hintz RL y col. Bone mineral density during treatment of central precocious puberty. *J Ped* 127:819. 1995
5. Krupa B, Miazgowski T. Bone mineral density and markers of bone turnover in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 90(5):2828-30, 2005
6. Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC y col. Effect of central precocious puberty and gonadotropin releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr* 157:363, 1998
7. Cassinelli HR, Gryngarten M, Escobar ME. Evaluación de la densidad mineral ósea en niñas con pubertad precoz central y tratamiento con análogos de GnRH. *Rev Soc Arg Ginecol Inf Juv* 10(2):69-76, 2003
8. Sluis I, Boot AM, Krenning EP y col. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 87:506-512, 2002
9. Comité Nacional de Endocrinología. Recomendaciones para optimizar la masa ósea en la infancia y adolescencia. *Arch Arg de Pediatría* 98(3):214, 2000
10. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F y col. Bone Mass at final height in precocious puberty after gonadotropin releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1096-1101, 2003

### Retraso Puberal y pico de masa ósea: ¿debe tratarse? ¿cuándo y cómo?

Se considera un desarrollo puberal retrasado cuando no han aparecido los caracteres sexuales secundarios (desarrollo mamario en la niñas, y aumento del tamaño testicular en los varones) luego de los 13 y 14 años respectivamente <sup>(1)</sup>.

La optimización de la masa ósea pico es un factor de prevención primaria de la osteoporosis en la postmenopausia y el envejecimiento <sup>(2)</sup>. Considerando que el mayor porcentaje de la masa ósea pico se obtiene durante la etapa puberal, se ha estudiado si el momento de inicio del desarrollo puberal influye sobre la misma <sup>(3,4)</sup>.

La pubertad es una ventana crítica para la aposición del contenido mineral óseo. Una duración menor del desarrollo puberal observada en los pacientes con pubertad retrasada disminuiría la acu-

mulación de masa ósea en dicho periodo. Se ha reportado que la DMO se encuentra más afectada cuanto más tardío es el inicio de la pubertad <sup>(4,5)</sup>.

Son controvertidos los resultados ya que difieren según se evalúe la densidad mineral ósea areal (DEXA) (gr./cm<sup>2</sup>) o volumétrica (pQCT) (gr./cm<sup>3</sup>), o el sitio en que sea medido, columna lumbar (predominantemente hueso trabecular), cuello femoral, radio o esqueleto total (predominantemente hueso cortical) <sup>(6-8)</sup>.

Es importante recalcar que durante este período estos pacientes deben recibir una adecuada ingesta de calcio, vitamina D y una actividad física principalmente con ejercicios con carga e impacto. Evitar la ingesta de alcohol, cafeína, y tabaco, y el consumo en exceso de sodio, fitatos, fibras y bebidas bicarbonatadas <sup>(9,10)</sup>.

La disminución de la DMO en los pacientes con retraso puberal no es indicación por sí misma del tratamiento hormonal. En aquellos pacientes en los cuales se haya decidido tratar por razones relacionadas con el crecimiento, factores psicoemocionales, etc., este tratamiento también será beneficioso para mejorar la masa ósea.

### Bibliografía

1. **Bourguignon J.** Delayed puberty and hypogonadism. In: *Pediatric endocrinology, physiology, pathophysiology and clinical aspects*. Baltimore. Williams; 404-429, 1993
2. **Bonjour J.** Delayed Puberty and peak bone mass. *Eur J Endocrinol* 139:257-259, 1998
3. **Bonjour JP, Chevalley.** Pubertal timing, peak bone mass and fragility fracture risk. *Bone Key-Osteovision* DOI:10.1138 /20060247; 4(2):30-48, 2007
4. **Kindblom JM, Lorentzon M, Norjavaara y col.** Pubertal timing predicts previous fractures and BMD in young adult men: The GOOD Study. *J Bone Miner Res* 21:790-795, 2006
5. **McKay HA, Bailey DA, Mirwald RL y col.** Peak bone mineral accrual and age at menarche in adolescent girls: a 6-year longitudinal study. *J Pediatr* 133(5):682-7, 1998
6. **Yap F, Höglér W, Briody J y col.** The skeletal phenotype of men with previous constitutional delay of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 89(9):4306-11, 2004
7. **Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM y col.** Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 326(9):600-4, 1992
8. **Krupa B, Miazgowski T.** Bone mineral density and markers of bone turnover in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2828-30, 2005
9. Comité Nacional de Endocrinología. Recomendaciones para optimizar la masa ósea en la infancia y adolescencia. *Arch Arg de Pediatría* 98(3):214, 2000
10. **Baroncelli G, Bertelloni S, Sodini F y col.** Osteoporosis in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 7(5):295-323, 2005

## Mesa 4: El laboratorio en la patología endocrinopediátrica

*Eduardo Chaler, Horacio Domené, Liliana Muñoz, Gabriela Ruibal (en representación del Panel de Expertos)*

### Posibilidades y dificultades en el diagnóstico de la deficiencia de GH

Las alteraciones del eje GH-IGFs-IGFBPs pueden ocurrir a diferentes niveles:

Hipotalámico: factores de transcripción e hipotéticamente de GH-RH

Hipofisario: factores de transcripción (SOX, HESX, PROP-1, TPIT, POU1-F1, LHX3 y LHX4), receptor de GH-RH, cluster del gen de GH (deficiencia de GH y GH bioinactiva)

Órganos blancos:

Insensibilidad primaria: receptor de GH, defectos en la transmisión de señal como STAT-5b

Insensibilidad secundaria: malnutrición, insuficiencia hepática, enfermedad crónica y anticuerpos anti-GH

Defectos en IGF-I: deficiencia de IGF-I e IGF-I bioinactivo

Transporte, metabolismo y depuración: deficiencia de ALS e hipotéticamente alteraciones de las IGFBPs

Resistencia al IGF-I: receptor de IGF tipo 1 e hipotéticamente defectos en la señalización

Este consenso se abocará específicamente al diagnóstico de la deficiencia de GH (aislada o múltiple).

El diagnóstico de la deficiencia de GH (GHD) en la infancia es un proceso multifactorial que requiere una evaluación clínica y auxológica, combinada con pruebas bioquímicas del eje GH-IGF-I y evaluación radiológica <sup>(1)</sup>.

### **Evaluación bioquímica:**

*Consideraciones metodológicas*

*Ensayos de GH*

Los diferentes inmunoensayos disponibles en nuestro medio utilizan diferentes estándares de referencia para la calibración. Tradicionalmente se ha utilizado el IRP 80/505 de origen hipofisario que

está constituido por diferentes formas moleculares de la GH (22 kDa, 20 kDa, etc). Recientemente se han propuesto dos nuevos estándares de GH humana recombinante de 22 kDa: el WHO 88/624 <sup>(1)</sup> y el WHO 98/574 <sup>(2)</sup> como los estándares a utilizarse en todos los ensayos.

Como ha demostrado Anckaert y col <sup>(3)</sup> la inmunopotencia de los estándares de GH recombinante varía considerablemente con el ensayo utilizado representando al menos la mitad de la variabilidad interlaboratorios. No obstante la necesidad de armonizar los estándares, los fabricantes de reactivos no han adoptado aún los nuevos materiales de referencia. Algunas publicaciones de endocrinología (Clinical Endocrinology, GH and IGF Research, and European Journal of Endocrinology) a partir de septiembre de 2007 publicarán solamente aquellos estudios que utilicen como unidad de masa de GH el IS 98/574. Sin embargo internacionalmente se sigue utilizando el estándar WHO 80/505. Además de los estándares los resultados son ampliamente dependientes de la especificidad de los anticuerpos utilizados para las diferentes formas moleculares de GH, la interferencia con la GHBP y la matriz utilizada. Un trabajo realizado por Chaler y col <sup>(4)</sup> en nuestro país demostró la variabilidad de los valores estimulados de GH con el uso de diferentes inmunoensayos comerciales, enfatizando la necesidad de la estandarización de los ensayos utilizados mediante la participación en programas externos de control de calidad <sup>(5)</sup>.

### *Pruebas de estimulación de GH*

Como la producción de GH es dependiente de hormonas tiroideas y corticoides, en el caso de deficiencias concomitantes de estos sectores, estas deficiencias deben ser adecuadamente sustituidas previo al estudio del eje GH-IGFs.

En la evaluación de la secreción de GH se han propuesto diferentes estímulos: hipoglucemia-insulí-

nica, infusión de arginina, administración oral de clonidina, L-dopa, etc. El principal problema con el uso de estas pruebas reside en que existe información limitada de valores de referencia en niños normales. Además existe controversia sobre los recaudos éticos de realizar estas pruebas en niños normales. El trabajo realizado por Marín y col <sup>(6)</sup> aporta información sobre la variabilidad de respuesta de GH en niños normales sometidos a tres pruebas de estimulación: una prueba de arginina seguida por una prueba de hipoglucemia insulínica y una prueba de ejercicio en cinta. Se halló una evidente dependencia de los niveles estimulados máximos de GH en relación con el desarrollo puberal. El límite inferior de los intervalos de confianza del 95% aumentó progresivamente de 1.9 µg/L en prepubertad a 9.3 µg/L en el estadio V de la pubertad. Por lo tanto resulta evidente que no puede utilizarse un solo límite de corte para toda edad y desarrollo puberal.

#### *Pretratamiento con esteroides sexuales*

El pretratamiento con etinil-estradiol (40 µg/m<sup>2</sup> por dos días) en un número pequeño de niños prepuberales permitió incrementar la respuesta de GH máxima superando todos los sujetos el límite de corte de 7 µg/L <sup>(6)</sup>. En un estudio doble-ciego y controlado con placebo Martínez y col <sup>(7)</sup> han demostrado mejor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de GHD con el pretratamiento durante tres días con estradiol micronizado a la dosis de 1-2 mg/día en la prueba de arginina-clonidina (de 73 a 87% en la sensibilidad; de 95 a 98% en la especificidad y de 90 a 95% en la eficiencia diagnóstica). Resultados similares fueron descriptos utilizando estradiol transdérmico en la prueba de clonidina <sup>(8)</sup>.

#### *Ensayos de IGF-I e IGFBP-3*

Los valores de referencia de IGF-I e IGFBP-3 deben establecerse por edad y por sexo en niños normales. Valores de IGF-I e IGFBP-3 inferiores a -2.0 SDS son fuertemente sugerentes de una anomalía en el eje GH-IGF cuando han sido excluidas otras causas de bajos niveles de IGF-I. Sin embargo, existen dos dificultades para el uso de estos marcadores en el diagnóstico de GHD: 1) Un porcentaje variable de niños con GHD presentan valores normales de IGF-I e IGFBP-3 y 2) un porcentaje variable de niños bajos no deficitarios de GH presentan

niveles bajos de IGF-I e IGFBP-3 <sup>(9)</sup>.

Cuando se han comparado niveles de IGF-I e IGFBP-3 se han encontrado diferentes especificidades y sensibilidades en el diagnóstico de GHD. Un aporte ha sido el estudio de Boquete y col <sup>(10)</sup> en el que se expresaron los niveles de IGF-I e IGFBP-3 en unidades de desvío estándar (SDS) en comparación con una población de niños normales y utilizando análisis ROC (receiver operating characteristic) para determinar el mejor valor de corte que permitiera máximas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de GHD. Se alcanzaron máximos niveles de eficiencia diagnóstica utilizando un nivel de corte < -1.65 SDS para IGF-I (sensibilidad 68%, especificidad 97% y eficiencia diagnóstica de 81%) y de < -1.80 SDS para IGFBP-3 (sensibilidad 90%, especificidad 60% y eficiencia diagnóstica de 78%). Similares niveles de eficiencia diagnóstica utilizando la medición de IGF-I e IGFBP-3 ha sido descrita por Martínez y col <sup>(7)</sup>: 75% para IGF-I y 91% para IGFBP-3. Niveles superiores de sensibilidad y especificidad han sido reportados por Silva y col (96 y 93 % para IGF-I, 100 y 87% para IGFBP-3 y 100 y 100% para IGF-I+IGFBP-3) <sup>(11)</sup>. Sin embargo en este trabajo solo se comparan los niveles de estos factores de crecimiento en niños normales y en GHD severa y no en niños con talla baja idiopática. Un reciente estudio de Federico y col. resumen diferentes estudios que emplean la determinación de IGF-I en el diagnóstico de la deficiencia aislada de GH en la infancia <sup>(12)</sup>, mostrando que la sensibilidad de IGF-I varía entre el 34 y 90% (la mayoría >70%) y la especificidad entre el 32 y 100% (la mayoría >70%) para la IGFBP-3.

#### *Otras pruebas del eje GH-IGFs*

Diferentes parámetros para la evaluación del eje GH-IGFs han sido propuestos. Entre ellos merecen mencionarse GH urinaria, IGF-II, IGFBP-2, ALS, secreción espontánea de GH (de 12 o 24 horas), prueba de generación de IGF-I (eventualmente con la medición concomitante de IGFBP-3 y ALS) y el empleo de secretagogos de GH. Estas determinaciones pueden resultar de utilidad en situaciones particulares para poner de manifiesto alteraciones específicas del eje.

#### **Recomendaciones prácticas**

El diagnóstico de deficiencia de GH es generalmente auxológico (con excepción de la deficiencia

de GH adquirida) y requiere confirmación bioquímica. La confirmación debe realizarse con dos pruebas farmacológicas de estimulación. Las dos más utilizadas en nuestro medio son infusión de arginina (0.5 g/kg de peso durante 30 minutos, dosis máxima 25 g) y clonidina (100 ug/m<sup>2</sup>). Estas pruebas pueden realizarse en días separados o en forma secuencial.

Aunque no existe un acuerdo generalizado sobre la necesidad del pre-tratamiento con esteroides sexuales, merece resaltarse que la Comisión Nacional Asesora para el Tratamiento con Hormona de Crecimiento del Ministerio de Salud Pública de la Nación por Resolución 120 del año 1992, recomiendan el pre-tratamiento con esteroides sexuales (estrógenos o testosterona inyectable 100 mg por vía intramuscular 7 días antes de la prueba) a partir de los 8 años de edad ósea. El hallazgo de menores niveles de respuesta de GH en el grupo etario comprendido entre los 4 y 8 años ha generado controversia sobre la necesidad de extender el empleo del pre-tratamiento a esta población <sup>(6)</sup>.

Para establecer un nivel de corte para el diagnóstico de la GHD cada Laboratorio debe establecer su propio límite de acuerdo al inmunoensayo utilizado en la determinación de GH. Este límite se aproxima a 10 ng/ml para los inmunoensayos que miden todas las formas moleculares de GH (RIA policlonales desarrollados, Biosource) y alrededor de 4-5 ng/ml para aquellos que solo miden la forma 22 kDa (Immunotech, DELFIA, DSL). Para aquellos ensayos que miden distintas proporciones de las diferentes formas moleculares, el nivel de corte está entre estos límites (QLIA IMMULITE, DPC RIA). Estos cortes están avalados por estudios recientes que utilizan criterios clínicos de respuesta al tratamiento de GH como validación del diagnóstico bioquímico <sup>(13)</sup>.

Debemos recordar que todo límite de corte es por definición arbitrario y necesariamente intenta balancear la sensibilidad y la especificidad. Además la deficiencia de GH pareciera ser un espectro continuo desde alteraciones mínimas hasta deficiencias severas.

Debe complementarse la información de las pruebas de estímulo de GH con las determinaciones de IGF-I e IGFBP-3. Es necesario enfatizar la necesidad de contar con valores de referencia estandarizados por edad, sexo y desarrollo puberal y preferentemente pertenecientes a la población en estudio. Es

recomendable que además de los niveles absolutos de IGF-I e IGFBP-3, estos se informen en unidades de desvío estándar (SDS). En aquellos casos en que los niños en estudio presenten alteraciones cronológicas de la pubertad (pubertad retrasada o precoz), la expresión de los niveles de IGF-I e IGFBP-3 en SDS debería realizarse de acuerdo al desarrollo puberal del paciente. Como no se dispone de un estándar internacional de referencia para la calibración de los calibradores de los inmunoensayos, existe una gran variabilidad entre los resultados de los diferentes inmunoensayos <sup>(14,15)</sup>. Debe recordarse que la capacidad de discriminación de los niveles de IGF-I es menos informativa en niños hasta 3-4 años.

Los niveles de IGFBP-3 son menos dependientes de la edad y en general presentan niveles fácilmente medibles, aún en niños de corta edad. Debe resaltarse la alta especificidad de la medición de IGFBP-3, con una menor sensibilidad en comparación con IGF-I. A diferencia de IGF-I no se han descrito grandes variaciones entre los diferentes inmunoensayos de IGFBP-3.

### Referencias

1. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3990-3993, 2000
2. **Trainer P, Barth J, Surgeon C y col.** Consensus statement on the standardisation of GH assays. *Europ J Endocrinol* 155:1-2, 2006
3. **Anckaert E, Schiettecatte J, Smits J y col.** Growth hormone immunoassay: proposal to reduce interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med* 40:1063-1065, 2002
4. **Chaler E, Belgorosky A, Maceiras M y col.** Between-assay differences in serum growth hormone (GH) measurements: importante in the diagnosis of GH deficiency in childhood. *Clin Chem* 47:1735-1738, 2001
5. **Seth J, Ellis A, Al-Sadie R.** Serum growth hormone measurements in clinical practice: an audit of performance from UK National External Quality Assessment scheme. *Horm Res* 51 (Suppl 1): 13-19, 1999
6. **Marín G, Domené H, Barnes K y col.** The effect of estrogen priming and puberty on the growth



hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 79:537-541, 1994

7. **Martínez A, Domené H, Ropelato M y col.** Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: A useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4168-4172, 2000
8. **Borghí MM, Longui C, Calliari L y col.** Transdermal estradiol priming during clonidine stimulation test in non-growth hormone deficient children with short stature: A pilot study. *J Ped Endocrinol Metab* 19:223-227, 2006
9. **Clayton P, Ayoola O, Whatmore A.** Patient selection for IGF-I therapy. *Horm Res* 65 (Suppl 1):28-34, 2006
10. **Boquete H, Sobrado PG, Fideleff H y col.** Evaluation of diagnostic accuracy of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 in growth hormone-deficient children and adults using ROC plot analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4702-4708, 2003
11. **Silva E, Sihessarenko N, Arnhold I y col.** GH values after clonidine stimulation measured by immunofluorometric assay in normal prepubertal children and GH-deficient patients. *Horm Res* 59:229-233, 2003
12. **Federico G, Street M, Maghnie M y col.** Assessment of serum IGF-I concentrations in the diagnosis of isolated childhood-onset GH deficiency: A proposal of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). *J Endocrinol Invest* 29:732-737, 2006
13. **Chaler E, Rivarola MA, Guerci B y col.** Differences in serum GH cut-off values for pharmacological tests of GH secretion depend on the serum GH method. *Hormone Research*. 66: 231-235, 2006
14. **Anckaert E, Schiettecatte J, Vanvesien J y col.** Variability among five different commercial IGF-I immunoassays in conditions of childhood-onset GH deficiency and GH therapy. *Acta Clin Belg* 61:335-339, 2006
15. **Clemmons D.** IGF-I assays: current assay methodologies and their limitations. *Pituitary* 10:121-128, 2007

### Posibilidades y dificultades en el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita

#### *Evaluación en el recién nacido*

En todo recién nacido con genitales ambiguos, o con un valor de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona (17OHP) elevado en los programas de pesquisa, un endocrinólogo pediatra debe descartar el diagnóstico de HSC por deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa <sup>(1)</sup>. La medición de 17OHP en muestra de suero o plasma puede requerir más de una determinación en recién nacidos prematuros que presentan valores más elevados.

La pesquisa neonatal para HSC por deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa se debe realizar idealmente a las 48-72 hs de vida en una muestra de sangre sobre papel de filtro por métodos sensibles y específicos. Cada laboratorio de pesquisa debe establecer sus niveles de corte relacionados con la edad gestacional y el peso de nacimiento <sup>(2)</sup>.

La factibilidad de cada programa de pesquisa está basada en la evaluación de falsos positivos (especificidad) y falsos negativos (sensibilidad) <sup>(3)</sup>. Existe un compromiso entre estos dos parámetros y el nivel de corte debe establecerse en el nivel más bajo que asegure una adecuada sensibilidad sin pérdida importante de la especificidad. Esto puede alcanzarse fijando un valor de corte no demasiado elevado y sometiendo a todos los niños con valores superiores al nivel de corte a una segunda determinación de 17OHP en una muestra de suero o plasma. En niños no afectados los niveles de 17OHP usualmente disminuyen con la edad, mientras que en niños con HSC aumentan <sup>(3)</sup>. En los primeros meses de vida, y especialmente en el primer mes, se debe incrementar la especificidad de la determinación de 17OHP por extracción con solventes orgánicos de la muestra previo a la determinación <sup>(3)</sup>, comparándose los niveles encontrados con valores obtenidos en niños normales de la misma edad. Es importante señalar que los valores post extracción en este periodo de la vida pueden representar una fracción tan pequeña como el 10% de la determinación no extractiva. La caracterización molecular del gen CYP21 permite el diagnóstico etiológico, permitiendo el consejo genético a la familia y eventualmente la caracterización de portadores heterocigotos, formas no-clásicas y aún pacientes con

deficiencia de la 11- $\beta$ -hidroxilasa, presentando todos ellos valores persistentemente elevados de 17OHP.

### **Diagnóstico de la forma no clásica de HSC**

Aunque los niveles aumentados de 17OHP pueden sugerir el diagnóstico de la forma no clásica de HSC por deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, la prueba de estimulación con ACTH sintético constituye el método de elección para caracterizar esta alteración<sup>(4)</sup>. Los nomogramas establecidos por Maria New y colaboradores hace más de 20 años utilizando los niveles basales y estimulados con ACTH, permiten la identificación de pacientes con deficiencia clásica de 21-hidroxilasa, de pacientes con la forma no-clásica y, en muchos casos, de pacientes heterocigotos para mutaciones en el gen CYP21. Sin embargo, con la disponibilidad de la genotipificación de mutaciones en el gen CYP21, se han encontrado en algunos pacientes portadores para mutaciones en este gen (un solo alelo mutado) respuestas de 17OHP en prueba de ACTH en el rango de pacientes con la forma no clásica homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones en el gen CYP21 (2 alelos mutados)<sup>(5)</sup>.

Los niveles de corte de la respuesta normal de 17OHP al estímulo con ACTH son dependientes del inmunoensayo utilizado para su medición. En un estudio colaborativo realizado por la SAEM en varios Hospitales de nuestro país se determinaron los niveles de respuesta de 17OHP en niñas y adolescentes normales utilizando dos radioinmunesayos de uso frecuente en nuestro medio, estableciéndose niveles de corte de 17OHP a los 60 minutos de la administración endovenosa de 0.25 mg de ACTH sintético de 7.0 ng/ml para el RIA-DPC y de 6.0 ng/ml para el RIA-DSL<sup>(6)</sup>. Sin embargo al no disponerse de pruebas similares en pacientes con HSC estos niveles de corte deben tomarse como provisorios. Diferentes estudios han determinado un límite de corte de la respuesta de 17OHP a los 60 min entre 10 y 20 ng/ml. En niñas postmenárquicas se sugiere realizar la prueba de ACTH en fase folicular temprana (hasta el día 5 del ciclo) y entre las 8:00 y 9:00 hs.

### **Referencias**

1. Joint ESPE/LWPES CAH working group. Consensus statement on 21-hydroxylase defi-

ciency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 58:188-195, 2002

2. **Gruñeiro-Papendieck L, Prieto L, Chiesa A y col.** Neonatal screening program for congenital adrenal hyperplasia: Adjustment to the recall protocol. *Horm Res* 55:271-277, 2001
3. **van der Kamp H, Wit J.** Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Europ J Endocrinol* 151:U71-U75, 2004
4. **New M, Lorenzen F, Lerner AJ y col.** Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: Hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 57:320-326, 1983
5. **Bachega T, Brenha E, Billerbeck A y col.** Variable ACTH-stimulated 17-hydroxyprogesterone values in 21-hydroxylase deficiency carriers are not related to the different CYP21 gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 87:786-790, 2002
6. **Boquete H, Domené H, Escobar M, Jasper H, Martínez A y el Departamento de Endocrinología Infanto-juvenil de la SAEM.** Prueba de ACTH endovenosa en niñas y adolescentes normales. *Rev Arg Endocrinol Metab* 38 (Supl):93-95, 2001

### **Posibilidades y dificultades en el diagnóstico de la pubertad precoz**

Se define como pubertad precoz al inicio de caracteres sexuales secundarios (telarca y vello pubiano en la mujer y aumento del tamaño testicular en el varón) antes de la edad de los 8 años en la mujer y de los 9 años en el varón.

El diagnóstico de la pubertad precoz central o dependiente de gonadotrofinas se realizaba clásicamente por las determinaciones de los niveles estimulados con Gn-RH de LH y FSH medidos por RIA, con respuesta máxima de LH > 10 UI/L<sup>(1)</sup>. Con la introducción de inmunoensayos automatizados con detección fluorométrica se ha incrementado notablemente la sensibilidad de detección de los niveles séricos de LH y FSH permitiendo en muchos casos el diagnóstico de pubertad precoz central con las determinaciones basales de ambas gonadotrofinas. Utilizando ensayo IFMA-DELFLIA para medir niveles séricos de LH pudo establecerse el diagnóstico de pubertad precoz central en el 71% de los varones y

el 63% de las mujeres solamente con determinaciones basales<sup>(2)</sup>. Para los restantes casos resultó necesario realizar la prueba de Gn-RH. Utilizando una metodología similar se ha encontrado que el mejor parámetro diagnóstico de la pubertad precoz central lo constituye el cociente entre el nivel estimulado máximo de LH y el nivel estimulado máximo de FSH. Un nivel de corte  $>0.30$  permitió identificar el 94% de las pacientes con pubertad precoz y diferenciarlos de pacientes con telarca precoz<sup>(3)</sup>. Es importante señalar que la validez de este cociente está limitada a valores de LH y FSH superiores a 4 UI/L. Los niveles de corte de los basales de LH se han establecido en 0.6 UI/L para IFMA en ambos sexos y la respuesta máxima de LH 9.6 UI/L en varones y 6.9 UI/L en niñas. La baja sensibilidad de los métodos de estradiol hace su determinación poco útil en el diagnóstico de la pubertad precoz central. Los niveles basales de esteroides sexuales resultan de mayor utilidad en varones. Una concentración plasmática de testosterona matinal superior a 0.30-0.50 ng/ml sugiere activación puberal<sup>(4)</sup>. El urocitograma resulta de gran valor para determinar en forma no

invasiva el nivel de estrogenización, sin embargo no permite realizar el diagnóstico de pubertad precoz<sup>(3)</sup>.

#### **Bibliografía.**

1. **Pescovitz O, Hench K, Barnes K y col.** Premature telarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing-hormone releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 67:4744-79, 1988
2. **Brito V, Batista M, Borges M y col.** Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3539-3544, 1999
3. **Ropelato M, Gryngarten M, Martínez A y col.** Relación entre la actividad del eje gonadotrófico y la presentación clínica en niñas con desarrollo sexual precoz. *Rev Soc Arg Endocrinol Ginecol Reprod* 10:27-34, 2003
4. **García H, Youlton R, Burrows R y col.** Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la pubertad precoz central. *Rev Med Chile* 131:95-110, 2003

## SEGUNDO CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS

Buenos Aires, 10 al 12 de agosto de 2007

### ENDOCRINOPATÍAS Y EMBARAZO

**Coordinador:** *Dra. Paula Mereshian*

**Panel de expertos:**

*Marcos Abalovich, Buenos Aires*

*Darío Bruera, Córdoba*

*Alberto Chervin, Buenos Aires*

*Cristina Faingold, Buenos Aires*

*Alicia Gauna, Buenos Aires*

*Liliana Glatstein, Córdoba*

*Silvia Gutiérrez, Buenos Aires*

*Silvia de Lapertosa, Corrientes*

*Paula Mereshian, Córdoba*

*Ma. del Carmen Silva Croome, Buenos Aires*

*Ma. Elena Surraco, Córdoba*

*Marcelo Vitale, Buenos Aires*

---

#### Mesa 1: Tiroideopatías y embarazo

---

*Marcos Abalovich, Alicia Gauna, Silvia Gutiérrez, Paula Mereshian, María del Carmen Silva Croome,  
(en representación del Panel de Expertos)*

#### Introducción

Para cubrir las necesidades fisiológicas durante el embarazo, la tiroides debe incrementar su producción hormonal entre 40 y 100%. Es necesario que la glándula se adapte a un nuevo equilibrio que suele alcanzar sin dificultad en áreas iodo suficientes; sin embargo, esto no ocurre cuando la producción hormonal se halla limitada tal como se observa en áreas con deficiencia de iodo moderada o severa o cuando la existencia de autoinmunidad tiroidea (AIT) condiciona la disminución de la reserva hormonal. En estas circunstancias pueden originarse diversos grados de hipotiroidismo con la consiguiente repercusión sobre la madre y el feto o el neonato.

Por su parte, también genera incertidumbre la

presencia de AIT y de hipotiroxinemia aislada en el 1er. trimestre de gesta de mujeres probadamente eutiroideas (con TSH normal)

En este consenso, nos abocamos a considerar los siguientes aspectos:

#### Sección 1- Autoinmunidad tiroidea y embarazo

- 1.a) Efectos obstétricos y fetales de la autoinmunidad tiroidea materna
- 1.b) Riesgo de aborto - abortos recurrentes. Causalidad vs. asociación
- 1.c) Autoinmunidad tiroidea y fertilización *in vitro*
- 1.d) Utilidad de la T4

## Sección 2- Valoración de función tiroidea en embarazadas

- 2.a) Hipotiroidismo gestacional: Consecuencias obstétricas y fetales
- 2.b) Diagnóstico, tratamiento y seguimiento
- 2.c) Hipotiroidemia aislada
- 2.d) Screening universal versus identificación de grupos de riesgo

## Sección 1- Autoinmunidad tiroidea y embarazo

### 1-a) Efectos obstétricos y fetales de la autoinmunidad tiroidea materna

La repercusión obstétrica de AIT está asociada a mayor índice de abortos, abortos recurrentes y prematuridad.

Si como consecuencia de la AIT la madre desarrollara hipotiroidismo en etapas tempranas de la gestación, podría verse afectado el normal desarrollo neurológico fetal (ver sección 2: Hipotiroidismo). Al respecto, Glinoe y col. <sup>(1)</sup> demostraron en mujeres embarazadas con aTPO + que el 40% de las mismas tuvieron TSH por encima de 3mU/L y el 16% por encima de 4 mU/L al final del embarazo.

Es necesario, también, señalar la importancia del seguimiento posparto de las pacientes con AIT por la posibilidad de que las mismas desarrollen tiroiditis posparto mostrando diversos grados y tipos de

disfunción tiroidea (hipertiroidismo y/o hipotiroidismo clínico o subclínico).

En cuanto al feto, aunque existe pasaje transplacentario de los aTPO, no hay evidencias de que ejerzan efectos deletéreos sobre la tiroides fetal.

### 1.b) Riesgo de aborto - abortos recurrentes.

#### Causalidad vs. asociación

Existe numerosa evidencia que vincula la AIT con mayor riesgo de abortos en el primer trimestre.

Prummel y col. <sup>(2)</sup> recopilaron en un metanálisis una serie de publicaciones que muestran el índice de abortos en mujeres con AIT versus controles sin AIT. Éstos son presentados en la Tabla 1.

Asimismo, pacientes con aborto recurrente muestran mayor prevalencia de anticuerpos positivos que mujeres con fertilidad probada tomadas como grupo control. Ello se observa en la Tabla 2.

Diversas hipótesis fueron expuestas para explicar esta asociación:

- Los aTPO serían marcadores de un desorden autoinmune generalizado contra la unidad fetoplacentaria.

- Los aTPO expresarían una leve disminución de la función tiroidea. En relación con ello se han detectado niveles mayores de TSH en mujeres eutiroideas que presentan AIT versus aquellas con anticuerpos negativos.

**Tabla 1. ABORTOS EN MUJERES EMBARAZADAS CON ANTICUERPOS POSITIVOS (aTPO +) Y NEGATIVOS (aTPO -)**

REFERENCIAS		% ABORTOS		
		aTPO+	aTPO -	p
Stagnaro-Green	JAMA 1990	17.0%	8.4%	<0.011
Glinoe	J Clin Endocr Metab 1991	13.3%	3.3%	<0.005
Lejeune	Br J Obstet Gynecol 1993	22.0%	5.0%	<0.005
Singh	Fertil Steril 1995 (FIV)	32.0%	16.0%	<0.002
Iijima	Obstet Gynecol 1997	10.4%	5.5%	<0.05
Muller	Fertil Steril 1999 (FIV)	33.0%	19.0%	0.29
Rushwort	Hum Repr 2000	42.0%	39.0%	NS
Bagis	Thyroid 2001	54.2%	8.3%	<0.0001
Prummel	Eur J End 2004			
Meta-analysis		n=456 (23%)	n=2957 (11%)	OR=2.3

FIV: Fertilización *in vitro*

**Tabla 2. ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS EN MUJERES CON ABORTO RECURRENTE (RA)**

REFERENCIA		PACIENTES	CONTROLES	
Gerhard	Hum Reprod 1991	83%	25%	<0.005
Bussen	Hum Reprod 1995	36%	9%	<0.03
Bussen	Eur J Obstet 1997	39%	7%	<0.01
Esplin	Am J Obstet 1998	29.3	37%	NS
Kutteh	Fertil Steril 1994 (FIV)	22.5%	14.5	<0.01
Bussen	Hum. Reprod 2000 (FIV)	54%	8%	<0.002
Dendrinos	Gynecol Endocrin 2000	37%	13%	<0.05
Pratt	Fertil Steril 1993	62%	14%	<0.003
Prummel	Eur J End 2004 M-analysis	n=1112 (27%)	n=1245 (12%)	OR=2.73

FIV: Fertilización *in vitro*

Asimismo, en nuestro medio, la prueba de TRH ha resultado de utilidad para diagnosticar grados mínimos de hipotiroidismo subclínico en pacientes infértiles.

- Microquimerismo fetal
- Se ha observado en algunas series que las mujeres con AIT son de mayor edad, y la edad *per se* representa un factor de riesgo independiente para abortar.

### 1.c) Autoinmunidad y técnicas de fertilización asistida

Existen pocos estudios que examinaron logro de embarazo y tasa de abortos en pacientes infértiles sometidas a técnicas de reproducción asistida en relación a la presencia de AIT y los resultados son controvertidos<sup>(3,4)</sup>.

Muchos de estos trabajos no consideraron otras posibles causas de abortos y las técnicas aplicadas fueron diferentes.

De la escasa experiencia existente, parece existir un vínculo entre AIT y peor pronóstico en los resultados de fertilización asistida, aunque no existe consenso en tal sentido.

### 1.d) Utilidad de la T4

Al momento sólo 3 trabajos, no homologables, evaluaron el tratamiento con levotiroxina (LT4) en mujeres eutiroides con AIT. Dos de ellos encontraron resultados alentadores. Vaquero y col.<sup>(5)</sup> en una serie con limitado número de mujeres, demostraron

en un estudio prospectivo, el efecto benéfico de la administración de LT4 en abortadoras habituales.

Negro y col.<sup>(6)</sup> reportaron que en mujeres sometidas a fertilización asistida, la tasa de abortos fue menor en las infértiles eutiroides con AIT a quienes se administró LT4 (33 %) que en aquellas no tratadas (52 %), aunque el resultado no alcanzó significación estadística.

Recientemente Negro y col.<sup>(7)</sup> administraron LT4 a 57 mujeres eutiroides con AIT comparando los resultados de la intervención con los obtenidos en 58 mujeres con AIT las cuales no recibieron tratamiento y con 869 mujeres sin AIT que conformaron el grupo control. Las pacientes tratadas con LT4 presentaron menor frecuencia de abortos y de prematuridad que aquellas con AIT sin tratamiento.

*Este panel considera QUE SE HALLA PROBADA la asociación entre autoinmunidad tiroidea y riesgo de aborto, pero no puede concluir en cuanto a la utilidad de tratamiento con LT4 en pacientes con anticuerpos positivos y eutiroidismo debidamente corroborado (reiteradas TSH basales, prueba de TRH).*

*Ante una TSH normal con AIT+, el seguimiento deberá efectuarse durante todo el embarazo por la posibilidad de que sobrevenga un hipotiroidismo. Se sugiere que una de las evaluaciones se realice durante el pico secretorio de hCG (semana 10- 12).*

## Sección 2- Valoración de función tiroidea en embarazadas

### 2 a) Hipotiroidismo gestacional: Consecuencias obstétricas y fetales.

#### *Obstétricas:*

Existen numerosas evidencias de complicaciones obstétricas tempranas y tardías en el hipotiroidismo: aumentada prevalencia de aborto, anemia, HTA gestacional, abrupto placentario, rotura prematura de membranas y hemorragias posparto <sup>(8,9)</sup>. Estas complicaciones son más frecuentes en el hipotiroidismo clínico que en el subclínico, pero dada la mayor prevalencia de este último las complicaciones adquieren relevancia <sup>(10)</sup>. Son prevenibles mediante el reemplazo hormonal.

#### *Fetales:*

El hipotiroidismo materno no tratado está asociado con un efecto adverso sobre el feto y el neonato: parto prematuro, bajo peso al nacer, distress respiratorio, mayor prevalencia de muerte fetal y perinatal. Esto es más frecuente en el hipotiroidismo clínico <sup>(9)</sup> que en el subclínico en el que destacan mayor número de abortos, partos pretérmino, desprendimiento placentario y admisiones en Unidad de Cuidados Intensivos <sup>(8-11)</sup>.

### 2.b) Diagnóstico, tratamiento y seguimiento

El diagnóstico de hipotiroidismo primario en el embarazo, se realiza, fundamentalmente, en base a niveles elevados de TSH; la T4L hallada definirá si se trata de un hipotiroidismo clínico o subclínico. Los valores séricos de TSH varían durante la gesta, siendo influenciados por la actividad tirotrófica de la gonadotropina coriónica (HCG), que estimula *per se* la secreción de T4, en especial a fines del primer trimestre. Ello hace que los valores más bajos de TSH se alcancen en las últimas semanas del primer trimestre y vayan ascendiendo levemente a lo largo del embarazo <sup>(12)</sup>. Ésto implica que los mismos deben adecuarse a rangos de referencia para cada trimestre. Se ha descrito que el percentilo 97.5 en la 1ª mitad de los embarazos normales ronda las 2.5 mUI/ L y entre 3.1 y 3.5 durante el resto de la gesta <sup>(13)</sup>. Benhadi y col. <sup>(14)</sup> analizaron los niveles de TSH en 3164 embarazadas pertenecientes a 4 etnias (holandesa, surinamita, turca y marroquí) antes de la 14ª y entre la 14ª y 27ª semana de gesta. La preva-

lencia de aTPO (5.7 %) no evidenció diferencia estadística entre las etnias, resultando las medianas de TSH, estadísticamente superiores en las holandesas que en las restantes. El 97.5 percentilo de TSH antes de la 14ª semana de gesta osciló entre 2.48 y 2.96 mUI/l mientras que laT4L no mostró diferencias estadísticamente significativas. Por su parte Stricker y col. en un trabajo suizo aún no publicado pero comunicado en el American Association for Clinical Chemistry Annual Meeting de 2006, presentaron los datos de TSH y otros analitos, obtenidos en 2273 embarazadas. Excluyeron las muestras aTPO y/o aTg + (aproximadamente 20 %) y establecieron los rangos de normalidad según lapsos de 3 semanas. El 97.5 percentilo de TSH en 1er el trimestre resultó de 2.84 mUI/l (2.75 en el pico de HCG) y prácticamente no superó 3.0 mUI/l en el resto de la gesta. No obstante, en una serie de 104 pacientes de la ciudad de Córdoba, en primer trimestre de embarazo con aTPO negativos, el percentilo 97.5 de TSH fue más elevado (3.6 mUI/l) que los descriptos anteriormente para dicho trimestre, lo que ejemplifica la relevancia de contar con datos correspondientes a las diferentes poblaciones.

#### *Este panel considera:*

*Hipotiroidizas a las pacientes que con o sin síntomas presenten TSH > a 2 DS de la media correspondiente a cada trimestre.*

*No recomendamos usar el rango superior de referencia de no embarazadas porque de ese modo se perdería de diagnosticar el 28% de los hipotiroidismos <sup>(12)</sup>.*

*Recalamos la importancia de establecer los rangos normales por trimestre y por región.*

*En ausencia de valores propios, este panel recomienda remitirse a los estudios poblacionales <sup>(12-14)</sup>.*

*Recomendamos considerar la posibilidad de hipotiroidismo subclínico cuando se presenta una TSH mayor a 2.5 mUI/l en el 1er. trimestre y mayor de 3 mUI/l en 2º y 3r. trimestre con T4 libre normal.*

#### **Tratamiento y seguimiento:**

##### *Este panel considera que:*

*Ante el diagnóstico de hipotiroidismo durante el embarazo, deben normalizarse rápidamente los valores de los tests de función tiroidea. El tratamiento debe ser sólo con LT4 a dosis plena (2 a 2.4 ug/kg de peso/día o entre 100 y 200 ug/d.)*

*En la mayoría de las mujeres que reciben tratamiento con LT4 previo a la concepción, se debe incrementar la dosis, entre un 25 % y un 50 % de acuerdo a la severidad del hipotiroidismo, vinculando a su etiología<sup>(15)</sup>. Ello debe ser implementado tempranamente durante la gestación en la mayoría de ellas, pero se ha estimado que un 35 % que no requirió aumentos iniciales lo necesitó en el 2º trimestre y un porcentaje menor en el tercero. En caso de no contar con un rápido resultado de TSH, recomendamos incrementar la dosis de LT4 en un 25 a 50 % tan pronto se tome conocimiento del embarazo.*

*No se debe suspender la LT4 en ninguna paciente que se embarace bajo tratamiento aún cuando el diagnóstico de hipotiroidismo sea incierto*

*Mujeres que reciben suplementos con Calcio, Fe, antiácidos y alimentos ricos en fibras y/o soja deben alejar su ingesta al menos 4 horas de la toma de LT4.*

*Sugerimos que toda embarazada, independientemente de su estado funcional tiroideo, reciba un aporte alimentario de yodo de al menos 250 mcg/día sin superar 500mcg.*

*Los tests de función tiroidea (T4L y TSH) deben repetirse mensualmente hasta alcanzar la normalidad y luego cada 6 a 8 semanas.*

*El valor deseable de TSH a lograr sería cercano al percentilo 50 y siempre menor al límite superior para el trimestre y el de T4 L mayor al percentilo 10 para el método empleado (ver diagnóstico) (ver hipotiroxinemia aislada).*

### **2.c) Hipotiroxinemia aislada**

Se define como hipotiroxinemia aislada la presencia de una T4L por debajo del percentilo 10 (0.94 a 1.1 ng/dL) con TSH normal en el 1er trimestre. Existe evidencia que la hipotiroxinemia materna en el 1er trimestre puede repercutir sobre el desarrollo psiconeurointelectual del niño<sup>(16)</sup>, no habiéndose observado complicaciones obstétricas ni perinatales en esta situación<sup>(11)</sup>. Un solo trabajo ha demostrado que el tratamiento con LT4 en embarazadas hipotiroxinémicas permite lograr un desarrollo neurointelectual normal en la descendencia<sup>(17)</sup>.

Dado que el rango T4 sérica se ve modificado durante el embarazo por el incremento que sufre la globulina que une a tiroxina (TBG) inducido por la hiperestrogenemia, su medición ha sido reemplazada por la de T4L. Sin embargo, esta determinación

es método-dependiente y trimestre-dependiente y, también, se ve afectada por el aumento de TBG y la hipoalbuminemia del embarazo. Por esto, algunos autores<sup>(18)</sup> han sugerido utilizar el rango normal de T4 total de no embarazadas corregido por 1.5, desde el final del 1er. trimestre o el índice de T4 L, aunque al momento actual no existe consenso al respecto.

*Recomendamos ser cautelosos en la interpretación de T4L y que cada laboratorio establezca sus rangos de referencia para cada trimestre de embarazo, dado que es método-dependiente. Ante la falta de valores propios recomendamos tratar de alcanzar valores de T4L >1 ng/dL en el 1er. trimestre para evitar la hipotiroxinemia.*

### **2.d) Screening universal vs. identificación de grupos de riesgo**

Las condiciones que debe reunir una patología para requerir screening son:

- Que su frecuencia lo amerite.
- Que las consecuencias que provoque sean significativas.
- Que los tests para detectarla sean accesibles, confiables, precisos y económicos.
- Que la intervención sea efectiva para evitar o corregir las complicaciones.

El hipotiroidismo cumple con estos criterios. No obstante aún se discute si en el embarazo debe realizarse un screening universal o sólo debe efectuarse en grupos de alto riesgo.

*Consideramos mujeres en riesgo: aquellas con antecedentes personales o familiares de tiroideopatías o autoinmunidad tiroidea o extratiroidea, con enfermedad tiroidea actual, que viven en áreas con yodo deficiencia, infértiles y abortadoras recurrentes, que van a procedimientos de reproducción asistida, mayores de 35 años embarazadas o con deseos de fertilidad y con historia de radioterapia en cuello.*

Sin embargo, una reciente publicación ha demostrado que si sólo se evaluaran mujeres embarazadas pertenecientes a grupos de riesgo, el 30 % de las hipotiroideas quedarían sin ser diagnosticadas<sup>(19)</sup>.

*Este panel considera que el screening con TSH debería ser universal en embarazadas y, previo a la concepción, en mujeres que planean embarazo.*



*Hasta el presente, no hay evidencias suficientes que avalen la determinación de aTPO como screening universal. No obstante, identificar a las portadoras*

*de AIT sería de utilidad para intensificar el seguimiento durante el embarazo y el posparto* <sup>(20)</sup>.

### Bibliografía de la Sección 1

1. **Glinoe D, Riahi M, Grun J y col.** Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 79:197-204, 1994
2. **Prummel M, Wiersinga W.** Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 150:751-755, 2004
3. **Negro G, Formoso L, Coppola L y col.** Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest* 30:3-8, 2007
4. **Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D.** Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol* 66: 309-321, 2007
5. **Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C y col.** Mild thyroid abnormalities and recurrent abortion: diagnostic and therapeutical approach. *Am J Reprod Immunol* 43:204-208, 2000
6. **Negro R, Mangieri T, Coppola L y col.** Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 20:1529-1533, 2005
7. **Negro G, Formoso T, Mangieri A y col.** Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2587-2591, 2006

### Bibliografía de la Sección 2

8. **Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G y col.** Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12: 63-68, 2002
9. **Poppe K, Glinoe D.** Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 9:149-61, 2003
10. **Casey B, Dashe J, Wells C y col.** Subclinical

- Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol* 105:239-245, 2005
11. **Casey B, Dashe J, Spong C y col.** Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 109:1129-35, 2007
12. **Dashe J, Casey B, Wells C y col.** Thyroid stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of age-specific ranges. *Obstet Gynecol* 106:753-757, 2005
13. **Panesar N, Li C, Rogers M.** Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 38:329-332, 2001
14. **Benhadi N, Wiersinga W, Reitsma J y col.** Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:765-70, 2007
15. **Abalovich M, Amino N, Barbour L y col.** Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92:S1-S47, 2007
16. **Pop V, Brouwers E, Vader H y col.** Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59:282-288, 2003
17. **Kasatkina E, Samsonova L, Ivakhnenko V y col.** Gestational hypothyroxinemia and cognitive function in offspring. *Neurosci Behav Physiol.* 36: 619-24, 2006
18. **Demers L, Spencer C.** NACB Guidelines: Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13:10-11, 2003
19. **Vaidya B, Anthony S, Bilous M y col.** Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy: Universal Screening or Targeted High-Risk Case Finding?. *J Clin Endocrinol Metab* 92:203-207, 2007
20. **Lazarus J, Premawardhana L.** Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 58: 449-52, 2005

## Mesa 2: Diabetes y embarazo

*María Cristina Faingold, Liliana Glatstein, Silvia de Lapertosa, (en representación del Panel de Expertos)*

### Embarazo programado

Durante la era preinsulínica el embarazo en la mujer con Diabetes Mellitus (DM) era raro, con alta mortalidad materna, abortos y mortalidad perinatal. En la era postinsulínica (1921-1935) la mortalidad materna desciende sustancialmente, no así la perinatal.

A partir del año 1970, los diversos progresos en las áreas diabetológica, obstétrica y neonatal han permitido reducir la mortalidad perinatal, los abortos espontáneos y la macrosomía fetal, pero a pesar de los esfuerzos realizados para mejorar el control glucémico el porcentaje de malformaciones congénitas en los hijos de estas mujeres, permanecía entre el 6 y el 9 % comparado con el 2 a 3 % de la población general <sup>(1)</sup>. Sólo después de la instauración de un control preconcepcional adecuado se logró disminuir el riesgo de malformaciones a niveles similares al de la población general.

Programar el embarazo en mujeres con diabetes tiene como meta optimizar el estado metabólico y las condiciones maternas durante el período preconcepcional y el de organogénesis, para reducir el riesgo de abortos espontáneos, malformaciones congénitas, así como también disminuir otras complicaciones materno-feto-neonatales. Ésto se logra con Hb A1c por debajo del 1 % del rango normal y evitando las hipoglucemias severas <sup>(2)</sup>.

Se recomienda que el asesoramiento con respecto al embarazo comience en la pubertad y termine en la menopausia para poder lograr que realmente se programen todas las gestas y así disminuir los riesgos materno feto neonatales.

### Parámetros a evaluar cuando se programa un embarazo:

**1-** Realizar una completa historia clínica para conocer los antecedentes clínicos, ginecoobstétricos y realizar un exhaustivo examen físico (Tabla 1).

### Tabla 1: Antecedentes clínicos y obstétricos

- a- Tipo de Diabetes
  - b- Antigüedad de la diabetes
  - c- Antecedentes familiares
  - d- Complicaciones agudas
  - d- Complicaciones crónicas
  - e- Manejo de la diabetes (Insulina, hipoglucemiantes plan de alimentación, actividad física, automonitoreo)
  - f- Medicación concomitante
  - g- Enfermedades concomitantes
  - h- Uso de tabaco, alcohol o drogas
  - i- Antecedentes ginecoobstétricos incluida anticoncepción
- 2-** Estudios complementarios:
- Laboratorio (Tabla 2)

### Tabla 2: Estudios complementarios

- a- Citológico completo
- b- Hemoglobina A1c
- c- Urocultivo
- d- Creatinina
- e- Clearence de creatinina
- f- Proteinuria de 24 hs
- g- Índice albúmina/creatinina en orina
- h- TSH T4 L y anticuerpos en Diabetes tipo 1
- i- Perfil lipídico

**3-** Evaluación metabólica: lograr el óptimo control glucémico, por lo menos en dos controles consecutivos previos a la concepción y durante el período de organogénesis, a través de HbA1c en los valores arriba mencionados. Optimización glucémica, intensificando el automonitoreo y logrando las siguientes metas en sangre capilar: antes de las comidas 80 a 110 mg/dl y 2 hs. después de las comidas < 155

mg/dl. Recordando que la glucemia plasmática es un 20 % menor que la capilar.

Además, se deberá buscar la optimización de los valores lipídicos.

**4-** Estado clínico nutricional: lograr un correcto estado de nutrición. Tratando de llegar a un índice de masa corporal adecuado.

**5-** Evaluación cardiovascular: la normalización de la TA es importante antes de autorizar la concepción. Es necesario en las hipertensas crónicas suspender los inhibidores de la ECA, ARA II o Bloqueantes Cálccicos e indicar  $\alpha$  metildopa.

Es necesario pedir un electrocardiograma. Si se sospecha cardiopatía o enfermedad vascular periférica, el cardiólogo determinará los estudios a realizar.

**6-** Evaluación de la retina: se debe realizar una consulta oftalmológica con realización de un fondo de ojo con pupila dilatada. Si la paciente tiene retinopatía proliferativa se debe tratar con panfotocoagulación antes del embarazo para evitar una posible ceguera.

**7-** Evaluación de la función renal: las pacientes con proteinuria de 24 hs > a 190 mg aumentan el riesgo de sufrir alguno de los estados hipertensivos en el embarazo y las que tienen una proteinuria de 24 hs > 400 mg, tienen mayor riesgo de retardo de crecimiento intrauterino <sup>(2)</sup>.

**8-** Evaluación tiroidea: la asociación entre diabetes tipo 1 y el hiper o hipotiroidismo es del 5 a 10 %, por eso está indicado un dosaje de TSH y T4L.

**9-** Evaluación de la neuropatía autonómica y periférica: la saciedad precoz, disminución de peso, náuseas, vómitos, diarrea e hipoglucemias posprandial, pueden estar presentes como consecuencia de neuropatía visceral. El retardo en la evacuación gástrica puede limitar la absorción de los nutrientes. Detectar la existencia de vejiga neurogénica, ya que la misma puede ser responsable de infecciones urinarias a repetición. Descartar neuropatía autonómica cardíaca evaluando la presencia de hipotensión ortostática, ausencia de cambios en la frecuencia del pulso tanto en reposo como en los cambios de posi-

ción. La neuropatía periférica, especialmente el S. del Tunel Carpiano, puede exacerbarse durante el embarazo.

**10-** Evaluación ginecológica: Es necesario la realización de un examen ginecológico completo e indicar un método anticonceptivo adecuado hasta el momento de autorizar la concepción.

**11-** Evaluar la presencia de hábitos perjudiciales para el feto: se aconseja suspender el consumo de drogas y cigarrillo. Desaconsejar el consumo de bebidas alcohólicas en exceso.

### Anticoncepción

Cuando se elige un método contraceptivo en mujeres con diabetes se deberán tener en cuenta no solo sus riesgos y beneficios como tales, sino también sus efectos sobre la insulina, la glucosa, y su riesgo para otras enfermedades crónicas relacionadas con DM, como presión arterial, lípidos, factores de coagulación, función hepática.

No existen métodos contraceptivos especialmente contraindicados en mujeres con diabetes, ni en mujeres con antecedentes de Diabetes Gestacional. Sin embargo, se recomienda precaución en el uso de contraceptivos progestínicos. Con respecto a los anticonceptivos orales combinados, se deben elegir aquellos con dosis de estrógenos < a 35 mg <sup>(3-4)</sup>.

### Criterios para selección del método contraceptivo

1= sin restricciones, 2= las ventajas son mayores que los riesgos, 3= los riesgos son mayores que las ventajas, 4= riesgo inaceptable

CONDICIÓN	ACO Comb	Progest Minipil	Depopr	Norplant	DIU	DIU con Levonor.
Historia de diabetes gestacional	1	1	1	1	1	1
Sin afección vasc.						
Tipo 1	2	2	2	2	1	2
Tipo 2	2	2	2	2	1	2
Nefrop/Retinop.						
Neurop	3/4	2	3	2	1	2
Otras complic. vasc. o diabetes						
> de 20 años de evol.	3/4	2	3	2	1	2

### Fertilidad y DM

Las mujeres con diabetes tipo 1 y 2 tienen la misma tasa de concepción espontánea y de esterilidad que la población general <sup>(5)</sup>.

La prevalencia de amenorrea secundaria en mujeres diabéticas es de 8,2% comparada con el 2,8% en población general <sup>(6)</sup>, sobre todo cuando el IMC es más bajo que el normal y la HbA1c es elevada.

Si el debut de la DM1 es previo a la menarca, es más frecuente el retraso de la aparición de la misma y se asocia con irregularidades menstruales.

La presencia de amenorrea y oligomenorrea es 3 veces más frecuente.

La hipoinsulinemia y la hiperglucemia pueden influir negativamente en la folículo-genesis y preimplantación del embrión.

Las mujeres con DM 1 tienen, por todo lo anterior, reducida la fertilidad cuando tienen mal control metabólico, presencia de complicaciones micro y macroangiopáticas y su debut es antes de los 20 años <sup>(7)</sup>. Por lo tanto, este panel recomienda la optimización glucémica y normalización del IMC.

### Contraindicaciones para el embarazo

Se desaconseja el embarazo en las siguientes situaciones:

- Cardiopatía isquémica no tratada, por estar asociada a alta mortalidad durante el embarazo. Se han informado embarazos exitosos después de la revascularización coronaria en mujeres con diabetes con tolerancia normal o máxima al ejercicio

- Neuropatía autonómica severa que implique trastornos digestivos graves, retención urinaria, hipotensión ortostática o hipoglucemias asintomáticas porque complican el manejo de la diabetes durante el embarazo

- Retinopatía proliferativa no tratada

- Nefropatía:

clearance de creatinina < 50 ml/min

creatinina > 2 gr/dl.

proteinuria > 2 gr. en 24 hs.

- HTA no controlada a pesar de tratamiento

### Diabetes gestacional (DG). Definición

Es la alteración de la tolerancia a la glucosa de severidad y evolución variable que comienza o es reconocida por primera vez durante el embarazo en curso, independientemente del tratamiento que requiera, o

de si se trata de una diabetes previa que no fue diagnosticada o de si persiste al concluir la gesta.

*El diagnóstico de DM 2 en edades más tempranas de la vida, determinado por un aumento de la incidencia de Obesidad y cambios de hábitos de vida, hace que nos enfrentemos a un aumento importante de mujeres con DM2 pregestacional determinando la necesidad de plantear nuevas estrategias de tratamiento.*

### Factores de riesgo

- Diabetes gestacional en embarazos anteriores o TGA previa.

- Diabetes en familiares en primero y segundo grado.

- BMI mayor de 27 o más al comienzo del embarazo

- Macrosomía fetal.(un hijo de 4.000 gr. o más)

- Edad igual o mayor de 30 años.

- Antecedentes de mortalidad perinatal.

- Síndrome de ovario poliquístico o hirsutismo.

- Acantosis nigricans.

- Uso de corticoides.

- Glucosuria

Si bien la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia y los abortos espontáneos a repetición no explicados por otras causas no están contemplados en las guías se recomienda tenerlos en cuenta.

### Diagnóstico de diabetes gestacional

Según Consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)

- 2 valores de glucosa plasmática en ayunas de 105mg./dl.o más.

- Valor de glucosa plasmática a los 120 minutos de la PTOG de 140mg./dl o más

Es importante establecer que el diagnóstico de Dg se debe realizar con glucosa plasmática en sangre venosa realizada en el laboratorio y no con reflectómetro.

### Algoritmo de diagnóstico de diabetes gestacional

A todas las embarazadas se le solicitará una glucosa plasmática de ayunas en la primera consulta:

Si el resultado es de 105 mg/dl o más se realiza una nueva determinación dentro de los 7 días y si se reitera un valor mayor o igual a 105 mg/dl se diagnostica DG. Si en cambio, el nivel de glucosa plasmática es menor de 105 mg/dl, se considera normal y se solicita una Prueba de Tolerancia Oral a la

Glucosa con 75 g glucosa (p75) entre la 24 y 28 semana. Si la p 75 realizada entre la 24 y 28 semana está alterada se diagnostica DG. Si la p75 es normal y la paciente tiene factores de riesgo para el desarrollo de DG es conveniente repetir la p75 entre la 31 y 33 semana de gestación.

#### Metas de control metabólico:

- Glucemia en ayunas: Entre 60 y 95 mg/dl
- Glucemia 2 hs. Posprandial: < de 120 mg/dl
- Glucemia Preprandial: Entre 60 y 105 mg/dl
- Cetonuria: Negativa
- HbA1c y Fructosamina: Normales
- Hipoglucemias: Tratar de evitarlas

#### Intervención- Prevención

Las guías para la utilización de fármacos en el embarazo determinan que deben existir: *evidencias de seguridad* (¿Cruza la placenta? ¿Si es así, es seguro?) y *evidencias de eficacia* (¿Ayuda a la madre? El efecto sobre la madre, ¿ayuda al feto? ¿Ayuda en forma directa al feto?)

#### Sulfonilureas:

Cumplirían con las guías, porque, se han detectado niveles casi indosables en el feto, tiene efectos beneficiosos para la madre y efectos beneficiosos indirectos para el feto, al normalizar la glucemia materna. Sin embargo, es una droga categoría C, no existen estudios adecuados y bien controlados en embarazo para recomendarla y no han sido autorizadas por ANMAT ni FDA.

Sólo deberían ser utilizadas si el potencial beneficio para la madre justifica el riesgo para el feto.

#### Metformina:

Ofrece como ventajas que se administra por vía oral, disminución de resistencia a la insulina, hay menor ganancia de peso que con insulina y si bien cruza la placenta, no existen evidencias de teratogenia.

En un estudio prospectivo, longitudinal en mujeres con poliquistosis ovárica Glueck y col. <sup>(8)</sup> demostraron que el uso de metformina a lo largo de todo el embarazo reduce la insulinoresistencia, la secreción de insulina, el peso de la paciente, la testosterona y el desarrollo de DG.

El estudio MiG compara en mujeres con DM2, el tratamiento con insulina vs. el tratamiento con met-

formina a lo largo de la gesta. Los datos preliminares <sup>(9)</sup> de este estudio mostraron que: las mujeres tratadas con metformina tuvieron más factores de riesgo, como HA y obesidad que las que predisponían a resultados adversos y no se vieron diferencias en el resultado perinatal cuando se compararon ambos grupos.

En consecuencia se recomienda precaución, dado que la evidencia ha demostrado que la metformina atraviesa barrera placentaria y su efecto puede ser deletéreo en condiciones asociadas con disminución de la perfusión placentaria.

#### Otras drogas:

*Acarbose:* Es pobremente absorbido, produce alteraciones gastrointestinales a veces severas que limitan su uso. Existe limitada evidencia de su uso en embarazo.

*Tiazolidinodionas, Meglitinidas y Agonistas de GLP1:* Son consideradas de uso experimental en embarazo. Hay un sólo estudio que demuestra que roziglitazona cruza barrera la placentaria entre semana 10 y 12.

#### Actividad física (Recomendaciones)

- Que no cause distress fetal, contracciones uterinas o hipertensión arterial materna.
- Los ejercicios adecuados son aquellos que utilizan los músculos del tren superior en forma aeróbica.
- Algunos autores recomiendan una caminata suave (2,52 Km/h con un aumento de la frecuencia cardíaca materna de 9 latidos por minuto) para disminuir la excursión glucémica posprandial.

Liu y col. <sup>(10)</sup> realizaron un estudio prospectivo donde se demostró por primera vez que la intervención con actividad física puede prevenir la aparición de DG, las mujeres que realizaron algún tipo de actividad física durante la gesta se observó una incidencia de DG del 1.5 % contra el 4.2 % en las que no realizaron ninguna actividad.

#### Insulinoterapia (cuando iniciarla)

1.- En las pacientes con DG A1 y A2, iniciar insulinoterapia si después de 7 a 14 días de instaurado el plan de alimentación la glucemia en ayunas es > de 95 y posprandial > de 120 mg %, en 2 o más oportunidades.

2.- En las pacientes con DG B1, se inicia insulina

junto con el plan de alimentación desde el momento del diagnóstico.

Se recomienda utilizar insulina humana: comenzar con 0.1-0.7UI/kg/día (según peso materno, edad gestacional, y grado de hiperglucemia en ayunas) Comenzar con insulina de depósito (NPH) y ajustar de acuerdo a monitoreo glucémico. Si el requerimiento es > de 15 UI se dividirá la dosis en dos aplicaciones. Realizar ajustes con insulina corriente, de acuerdo a monitoreo glucémico.

### **Análogos**

Dado que la insulina lispro (IL) tiene una unión al receptor IGF 1 mayor que la insulina humana (50-70%), podría estar asociada a neovascularización retinal durante el embarazo. Kitzmiller <sup>(11)</sup> reporta 3 pacientes sin retinopatía diabética (RPD) en el 1º trimestre que comenzaron con IL y desarrollaron retinopatía proliferativa (RPP) bilateral, 2 presentaron hemorragia vítrea, sin embargo estudios posteriores no demostraron esta asociación. Loukovaara y col. <sup>(12)</sup> evaluaron la progresión de retinopatía en embarazadas con DM1 bajo tratamiento con insulina lispro (n:36) e insulina regular (n:33) y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Con respecto a la insulina aspártica, Mathiensen y col. <sup>(13)</sup> evaluaron su eficacia y seguridad en 322 embarazadas con DM 1, encontrando que la tasa de eventos hipoglucémicos mayores fue menor con insulina aspártica que con insulina regular, además determinaron que, el control glucémico fue semejante con ambas insulinas, siendo el perfil de seguridad tanto en la madre como en sus hijos similar para ambas.

### **Conclusiones:**

Tanto la insulina lispro como aspártica parecen ser tan seguras y efectivas como la insulina regular en mujeres con DG, logrando un mejor perfil postprandial, con una disminución de las hipoglucemias postprandiales tardías. Ambas tienen la ventaja de poder aplicarse 5' antes de la comida, pero cabe señalar que la única aprobada por FDA y ANMAT es la aspártica. Los análogos de acción ultralenta glargina y detemir aún no han sido utilizados en estudios clínicos grandes, por lo tanto aún no tienen recomendación en la DG. Son necesarios más estudios para

categorizar la cantidad de insulina que cruza la placenta en el trabajo de parto.

### **Macrosomía fetal: riesgos y prevención**

La macrosomía se define como peso al nacer > o = a 4000 gs, y el bebe grande para edad gestacional (GEG) es aquel cuyo peso se encuentra por encima del percentilo 90 para edad gestacional.

### **Factores que afectan el crecimiento fetal:**

1. Genéticos
2. Hormonas fetales: Insulina, factor de crecimiento insulinosimil (IGFs), eje tiroideo
3. Causas uterinas: Función placentaria, flujo de nutrientes.
4. Riesgos maternos: Obesidad, talla, embarazo prolongado, ganancia peso en el embarazo.

Tradicionalmente, el marcador de riesgo para hijos de madre diabética fue la macrosomía. La misma podría deberse a factores del medio ambiente intrauterino y/o factores genéticos, los primeros modificables pero los segundos no <sup>(14)</sup>. El crecimiento fetal en gestantes con diabetes resulta de un aumento en la disponibilidad de los nutrientes que estimulan la secreción de insulina fetal y por lo tanto su crecimiento, es por esto que a pesar de un estricto control glucémico, el sobrepeso fetal continúa siendo un importante problema clínico. Recientes estudios en vivo muestran evidencias de un aumento del pasaje transplacentario de otros nutrientes como aminoácidos y lípidos que estarían influyendo en la etiología de la macrosomía <sup>(15)</sup>.

Las mediciones ecográficas del depósito de grasa fetal y circunferencia abdominal así como la ecografía en 3D evalúan el volumen placentario y diagnostican macrosomía fetal intraútero con técnicas no invasivas.

La función placentaria alterada por los mecanismos antes citados podría ser un mecanismo que contribuye al aumento excesivo de peso fetal en embarazadas diabéticas a pesar del óptimo control metabólico.

El excesivo crecimiento fetal determina la posibilidad de: parto prolongado, distocia de hombro y parálisis del plexo braquial, asfixia perinatal, injuria esquelética, aumento de la tasa de cesárea, incremento del riesgo de IGT, Obesidad, DM 2 y DG en el futuro <sup>(16)</sup>.

Además de lo anterior, el niño con macrosomía

tiene riesgo a largo plazo de: Obesidad, DG y DM 2.

Por lo anterior este panel recomienda utilizar todos los recursos necesarios para lograr un peso adecuado en el recién nacido, ésto se logra a través de la prevención:

1. Logrando un adecuado aumento de peso en el embarazo
2. Educando a la población para que embarace con un peso adecuado
3. Optimizando el control glucémico
4. Adecuando plan de alimentación

### Insulinorresistencia

Si bien, la insulinorresistencia es un hecho fisiológico del embarazo, la misma se encuentra exacerbada en la mujer con diagnóstico de DG mucho antes de la semana 24 (momento en que, habitualmente, la diagnosticamos).

Interviniendo en forma precoz se pueden evitar complicaciones perinatales.

### Cuestionamientos secundarios a investigar

- ¿El tratamiento de la DG leve disminuye el riesgo de un niño GEG?

- ¿El tratamiento de la DG leve disminuye la frecuencia de internación en terapia neonatológica?

- ¿El tratamiento de la DG leve disminuye el riesgo de complicaciones maternas, incluida la necesidad de cesárea y preeclampsia?

- ¿Existe un umbral óptimo de predictibilidad de la PTOG para morbilidad perinatal?

- ¿Está la DG leve asociada a macrosomía o niños GEG?

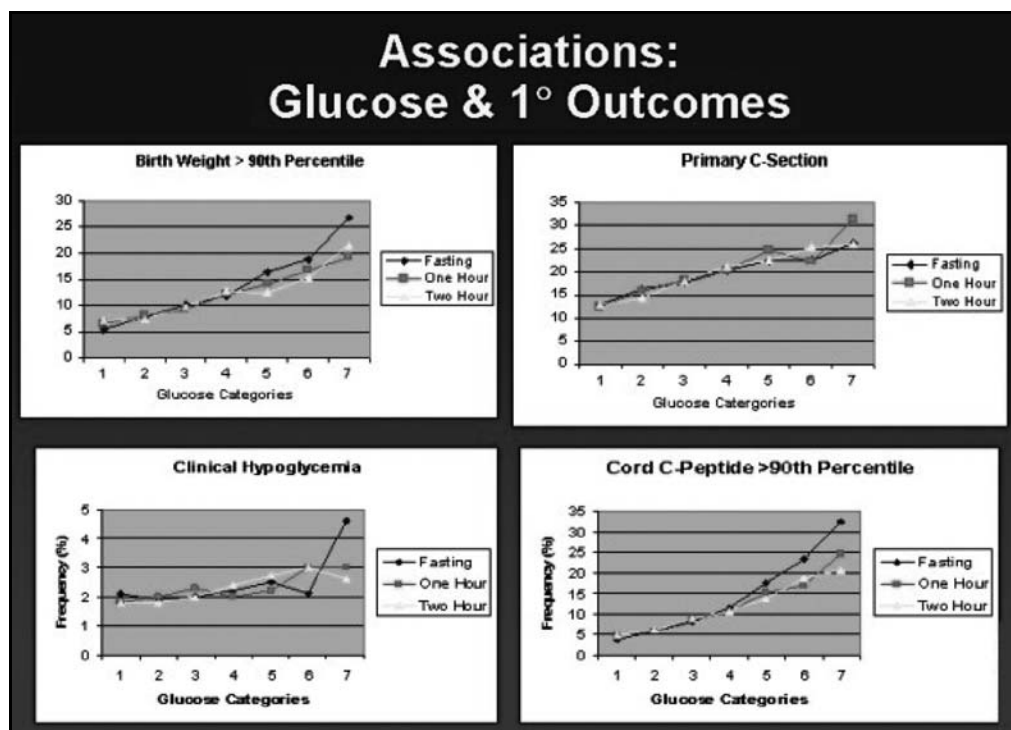
- ¿Puede el tratamiento de la DG leve reducir la frecuencia de macrosomía, niños GEG, cesárea, e internación en neonatología, a los niveles de un embarazo sin DG?

### Efecto del tratamiento de la DG leve (17) ACHOIS (Australian carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women)

Estudio multicéntrico randomizado a 10 años, que comparó tratamiento de este grupo de pacientes contra cuidado convencional. Observaron que las pacientes en el grupo bajo cuidados convencionales tuvieron recién nacidos (RN) más grandes que las que recibieron intervención, el resto de los parámetros estudiados no tuvieron diferencias significativas.

Por lo tanto, este panel recomienda tratar a las mujeres con diagnóstico de DG leve.

Por otro lado los datos del estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study), recientemente publicado, demuestran que en una población de mujeres sanas los trastornos perinatales se pueden presentar cuando la glucemia materna está por arriba de 85 mg/dl



### Complicaciones microvasculares

El embarazo como proceso fisiológico en sí mismo puede contribuir a la aparición y progresión de las complicaciones microangiopáticas de la DM. Las alteraciones del embarazo asociadas con retinopatía y nefropatía diabética pueden retrogradar en el posparto al estado en que se encontraban previo a la gestación.

### Retinopatía diabética (RD):

Las gestantes sin RD o con RD mínima tienen 10% de probabilidad de progresión (variaciones 17 al 70%). El embarazo aumenta la hormona de crecimiento placentaria (hCP), ésta, a su vez, estimula la producción del IGF-1 (factor de crecimiento insulinosímil tipo 1), tanto la hCP como los niveles elevados de IGF-1 son un permisivo factor para el aumento de la angiogénesis.

Las causas de progresión de la enfermedad retinal en el embarazo con DM pueden estar determinadas por: abrupta mejoría del control glucémico, cambios hormonales, modificaciones del flujo sanguíneo retinal. Los factores de riesgo, en cambio, que pueden determinar el avance de la RD durante el embarazo son: embarazo en sí mismo, grado de RD presente a la concepción, tiempo de evolución de la DM, control metabólico antes y durante embarazo, presencia HTA concomitante.

*Este panel recomienda:*

1. Las pacientes en edad de concebir deben ser asesoradas respecto al riesgo de desarrollo o empeoramiento de la RD y de la importancia de realizar controles oftalmológicos

2. RDNP (RD no proliferativa) grave o RDP (RD proliferativa) deberían posponer la concepción hasta que la enfermedad ocular haya sido tratada o estabilizada

3. Si no tiene retinopatía previa al embarazo es suficiente con una evaluación oftalmológica al comenzar cada trimestre

4. Si presenta RDNP el examen debe repetirse a las 6 semanas y si no hubo deterioro repetir cada 2 meses. Si existe deterioro, el oftalmólogo deberá establecer periodicidad de los controles y conducta a seguir

5. Si la madre presenta RDP, la misma debe ser panfotocoagulada lo más tempranamente posible

*(ideal en programación) y tratar de evitar descensos bruscos de glucemia*

6. RDP activa contraindica el trabajo de parto

### Nefropatía diabética (ND)

El diagnóstico de nefropatía en la mujer embarazada sin antecedentes de proteinuria previa se establece ante la reducción del clearance de creatinina y/o ante la aparición de proteinuria persistente (> a 300 mg/día) antes de las 20 semanas de gesta y en ausencia de infección urinaria

Normalmente, la proteinuria aumenta progresivamente desde el primero al tercer trimestre del embarazo y tiene una resolución espontánea posparto a los niveles previos a la concepción. La alta concentración de creatinina se asocia con partos prematuros, bajo peso al nacer, e incremento de la incidencia de hipoglucemias neonatales

La creatinina sérica elevada es un FR independiente de la proteinuria y del control glucémico en cualquier trimestre

Dentro de los factores que influyen en la progresión de la ND se encuentran: mal control glucémico, HTA no controlada, aumento de ingesta de proteínas, posible susceptibilidad genética

Dentro de los factores de mal pronóstico en embarazo con ND están: proteinuria masiva > 3g/24 hs en el 1<sup>er</sup> trimestre, creatininemia > 1,5 mg/dl en cualquier momento del embarazo, HTA, anemia severa en el 3<sup>er</sup> trimestre.

La presencia de ND puede aumentar el riesgo de malformaciones, generar RCIU, llevar a un parto pretérmino y feto muerto retenido, predisponer a preeclampsia sobreimpuesta y producir anemia e insuficiencia renal.

### Tratamiento

- buen control metabólico
- normalizar TA
- reducción Na a 400mg/día
- proteínas 0,8 g/ kg peso/día
- incorporar nefrólogo al equipo tratante
- internación de la paciente en una institución con alta complejidad neonatológica

### Neuropatía autonómica:

- Las que presenten segmento QT prolongado en el ECG se indicará parto por cesárea



- Las que presenten labilidad glucémica por gastroenteropatía diabética: se debe instruir a la pacien-

te con un plan alimentario fraccionado e insulino-terapia adecuada a la situación.

### Bibliografía:

1. **Greene M.** Spontaneous abortion and malformation in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol.* 17: 127-136, 1999
2. American Diabetes Association. Preconception care of women with Diabetes. *Diabetes Care* 27:76-78, 2004
3. Medical Management of pregnancy complicated by diabetes. Third edition. American Diabetes Association Kjos S, Peters R, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan T. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 280:533-538, 1998
5. **Kim C, Siscovick D, Sidney S y col.** Oral contraceptive use and association with glucose, insulin, and diabetes in young adult women: the CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults.* *Diabetes Care* 25:1027-1032, 2002
6. **Kjaer K, Hagen C, Sando S y col.** Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in a unselected group of women with insulin – dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 75:524-529, 1992
7. **Jonasson J, Brismar K, Sparen P y col.** Fertility in women with type 1 diabetes mellitus. A population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care* 30:2271-2276, 2007
8. **Glueck N, Goldenberg P, Wang M y col.** Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod* 19:510, 2004
9. **Hughes R, Rowan J.** Pregnancy in women with Type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome?. *Diabetic Medicine* 23:318-322, 2006
10. **Liu y col.** ADA Scientific Sessions, 2006
11. **Kitzmilller J, Main E, Ward B y col.** Insulin Lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 22:874-876, 1999
12. **Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA y col.** Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 26:1193-1198, 2003
13. **Mathiensen E, Kinsley B, Amiel S.** Maternal glycemic control and hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care* 30:771-776, 2007
14. **Langer O.** Fetal macrosomia: Etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol* 43:283-297, 2000
15. **Jansson T, Cetil, I.** Placental transport and metabolism in fetal overgrowth – A Workshop Report. *J Placenta* 27:S109-S113, 2006
16. **Metzger B, Buchanan T.** Summary and recommendations of the 5th International Workshop–Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30:S251-S260, 2007
17. **Crowther y col.** ACHOIS (Australian carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women) *NEJM* 352:2477, 2005

### Mesa 3: Alteraciones neuroendocrinas y embarazo

---

*Darío Bruera, Alberto Chervin, María Elena Surraco, Marcelo Vitale (en representación del Panel de Expertos)*

#### Introducción

Durante el embarazo, se produce un aumento de la hipófisis normal, a expensa, fundamentalmente, de las células lactotrópicas, que se hipertrofian e hiperplasia estimulada por los altos niveles de estrógenos circulantes. Los somatotropos están generalmente suprimidos, (con reducción del contenido de RNA mensajero de hormona de crecimiento GH RNAm) transformándose en células mamasomatotróficas. Las células gonadotropinas disminuyen sustancialmente, en tanto que las corticotropas y tirotropas permanecen sin cambios.

Los estrógenos placentarios estimulan la síntesis de prolactina, mientras la progesterona su secreción. Por lo general, el volumen de la adenohipófisis aumenta alrededor de un tercio durante el embarazo, resultando en una convexidad en la imagen de la resonancia magnética (RMI), pudiendo alcanzar alrededor de 12 mm; el tallo hipofisario permanece en la línea media, pero la neurohipófisis puede no visualizarse durante el 3er trimestre.

Acompañando estos cambios morfológicos de la hipófisis, los niveles séricos de PRL comienzan a aumentar desde la 5ta a la 8va semana de gestación, alcanzando niveles 10 veces mayores que los de las mujeres no embarazadas, cerca del término. Los niveles de PRL declinan rápidamente, llegando a sus niveles basales dentro de las dos semanas del posparto en mujeres no lactantes. La PRL prepara la mama para la iniciación y mantenimiento de la lactancia. La síntesis y secreción aumentada de PRL, la cual principalmente afecta a las fracciones no glicosiladas, está directa o indirectamente relacionada a los niveles elevados de estrógenos que acompañan al embarazo. Los niveles de PRL se encuentran entre 30 y 40 ng/ml en el primer trimestre, entre 50 y 150 en el segundo y alcanzan un nivel de 100 a 400 ng/ml al final de la gestación.

Durante el mismo, la PRL es también producida

por el tejido uterino, principalmente la decidua y secretada en el líquido amniótico donde alcanza concentraciones muy elevadas. Sin embargo, muy escasa PRL decidual ingresa a la circulación materna.

Los niveles de hormona de crecimiento (GH) maternos tanto basales como en respuesta a las pruebas de estímulo, declinan en la segunda mitad de la gestación. Ello se debe a la inhibición por retroalimentación negativa que ejerce la variante placentaria de la GH sobre el hipotálamo y la hipófisis.

Los niveles de IGF-I materna se incrementan durante el embarazo especialmente en la 2ª mitad, contribuyendo a los rasgos acromegaloides que presentan algunas mujeres embarazadas.

Durante el embarazo, el *set point* de osmolaridad plasmática para la liberación de Arginina Vasopresina (AVP) disminuye en alrededor de 5-10 m Osm/kg, desde alrededor de 285 m Osm/kg en no embarazadas, hasta alrededor de 275-280 m Osm/kg en mujeres embarazadas. Como resultado, estas últimas, experimentan sed y liberación de AVP a niveles menores de osmolaridad plasmática que las mujeres no embarazadas. Los niveles de AVP plasmática y su respuesta a cambios de la tonicidad permanecen normales.

La degradación de vasopresina está aumentada en el embarazo, debido a la vasopresinasa placentaria, una enzima que rápidamente inactiva a la AVP y a la oxitocina. AVP consecuentemente tiene aumentada la tasa de clearance metabólico, de cuatro a seis veces, durante la gestación. El omostato más bajo y el clearance de AVP aumentado por vasopresinasa en embarazadas, altera el nomograma de osmolaridad plasmática y AVP utilizado en pacientes no embarazadas. Los niveles de sodio sérico pueden, también, ser más bajos que aquellos esperados en pacientes con diabetes insípida. Luego del parto hay un retorno al metabolismo normal de AVP en 2 a 3 semanas.

## Prolactinoma y embarazo

### **a) Programación de embarazo.**

#### **Indicación de agonistas dopaminérgicos**

El aumento de tamaño de un prolactinoma durante el embarazo puede deberse a dos factores: 1) La discontinuación del agonista de dopamina, 2) El efecto estimulador de los altos niveles de estrógenos producidos por la placenta.

Las probabilidades de aumento de tamaño tumoral son diferentes entre microprolactinomas y macroprolactinomas. En pacientes con macroadenomas que fueron tratadas previamente a su embarazo con cirugía o radioterapia, el riesgo del crecimiento tumoral es bajo (5%).

El manejo óptimo para una mujer con un prolactinoma que desea embarazo dependerá del tamaño del tumor y de las características individuales del mismo.

Si el embarazo es planificado convendría, en los dos meses previos al mismo, el reemplazo de cabergolina por bromocriptina, debido a que esta última cuenta con una mayor experiencia en cuanto a su bioseguridad. Sin embargo, aquellas pacientes en las que existiera intolerancia o resistencia a la bromocriptina, podrían continuar con cabergolina.

En raros casos, algunas pacientes pueden permanecer infértiles a pesar de normalizar los niveles de prolactina, por lo que necesitarán el agregado de terapia para facilitar la ovulación, tales como citrato de clomifeno más gonadotropina coriónica o gonadotropinas recombinantes.

La cirugía transesfenoidal de un micro o macroprolactinoma, en una paciente que desea embarazo, sólo debería quedar reservada para aquellas intolerantes o resistentes a los agonistas dopaminérgicos. Estos fármacos deben interrumpirse en el momento en que el embarazo es confirmado.

### **b) Seguimiento de microprolactinomas en el embarazo**

De acuerdo a los datos reportados el riesgo de crecimiento tumoral sintomático para los microprolactinomas es muy bajo (2 a 5 %). Por lo tanto, no es necesario realizar controles neurooftalmológicos (campo visual) o resonancia magnética en forma periódica en estas pacientes. Sólo se debe recurrir a estudios complementarios, si existieran indicios de

complicaciones clínicas, como cefaleas importantes y que no calman con analgésicos comunes o alteraciones visuales.

El seguimiento clínico debe realizarse cada 2 meses con campo visual por confrontación y pesquisa de síntomas de expansión selar.

Por otro lado, los datos disponibles indican la falta de correlación entre los niveles de prolactina y las complicaciones, por lo que la determinación de esta hormona es de escaso valor en el seguimiento durante la gestación.

La lactancia no está contraindicada.

### **c) Seguimiento de macroprolactinomas durante el embarazo**

El riesgo de crecimiento de un macroprolactinoma es más elevado (entre el 15 % y el 35 %). Por lo tanto, la paciente debería ser controlada mensualmente. Si no presenta síntomas neurooftalmológicos, el campo visual computarizado se debería solicitar cada 2 meses. Ante la sospecha de crecimiento tumoral, debería realizarse resonancia magnética sin gadolinio para confirmarlo e iniciar tratamiento con bromocriptina. La determinación de PRL en estos casos particulares, podría ser un marcador de utilidad en el seguimiento y la paciente debería ser monitoreada mensualmente con campo visual computarizado. En estos pacientes, se debe evaluar, además, el resto de los ejes hipotálamo hipofisarios.

Ante la falta de respuesta al tratamiento, con empeoramiento de cuadro clínico (neurológico y o visual) se debe considerar la cirugía.

No existen evidencias de que la lactancia sea responsable del crecimiento de macroprolactinomas; por lo tanto, la misma no debería contraindicarse.

### **d) Uso de agonistas dopaminérgicos durante la gestación**

La hiperprolactinemia está comúnmente asociada con anovulación e infertilidad; la corrección de la hiperprolactinemia con agonistas de la dopamina restaura la ovulación en el 90% de los casos. La mayoría de las pacientes con prolactinomas que recibieron atención clínica, requirieron tratamiento de la hiperprolactinemia con agonistas de dopamina para poder ovular y concebir. Por lo tanto, bajo estas circunstancias, el feto ha quedado expuesto a uno de estos fármacos, Bromocriptina o Cabergolina

durante al menos 3 ó 4 semanas de la gestación, hasta que los tests puedan verificar la concepción y permitan la discontinuación de la medicación.

Debido a que todos los agonistas de dopamina atraviesan la placenta en humanos y/o animales, se aconsejó que la exposición fetal a los agonistas de dopamina esté limitada a un período tan corto como sea posible.

La utilización de la Bromocriptina, administrada durante las primeras semanas del embarazo no está asociada con un aumento en la tasa de abortos espontáneos, embarazos ectópicos, enfermedad trofoblástica, embarazos múltiples o malformaciones congénitas en un gran número de embarazos (sobre 6239 embarazos). Existen menos datos disponibles sobre el efecto continuo de bromocriptina, utilizada a través de la gestación sobre el desarrollo fetal o infantil, aunque en los mismos no se describen alteraciones significativas.

La experiencia con la utilización de la Cabergolina es más limitada, aunque cada vez mayor. Los datos sobre la exposición de fetos o embriones durante las primeras semanas de embarazo fueron reportados en 350 casos, no mostrando aumentos en el porcentaje de abortos espontáneos, partos prematuros, embarazos múltiples o anomalías congénitas. No se observaron alteraciones en el peso de los recién nacidos.

Los estudios de seguimiento de corto plazo de 107 infantes nacidos de madres quienes utilizaron cabergolina durante el embarazo indican un desarrollo neonatal, físico y mental normal.

Puede concluirse que los agonistas dopaminérgicos facilitan la ovulación y la fertilidad. La bromocriptina es la que cuenta con la mayor base de datos sobre bioseguridad, y ha demostrado ser inocua en el embarazo. Además, por poseer una menor vida media que la cabergolina, el feto tendría una menor exposición al fármaco.

En aquellas pacientes que son intolerantes a bromocriptina la utilización de cabergolina es razonable.

En casos de macroprolactinomas que quedaron embarazadas con persistencia de compromisos neurooftalmológicos, o bien que los mismos comenzaron o reaparecieron durante el transcurso del embarazo, se debería instituir el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, siendo de elección la bromocriptina debido a la experiencia acumulada. En

aquellas con intolerancia a la bromocriptina o que probaron ser resistentes a este fármaco, previo al embarazo, se debería administrar cabergolina, iniciando con 1 mg por semana e ir adecuando la dosis a la respuesta terapéutica. Esta última demostró no poseer efectos teratogénicos hasta el presente.

#### **Bibliografía:**

1. **Prager D, Braunstein G.** Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North America* 24:1-14, 1995
2. **Frohman L.** Pituitary tumors in pregnancy. *The Endocrinologist* 11: 399-406, 2001
3. **Bronstein M.** Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary* 8:31-38, 2005
4. **Gillam M, Molitch M, Lombardi G y col.** Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Reviews* 27:485-534, 2006

### **Acromegalia y embarazo**

#### **a) Impacto de la gestación sobre los tumores hipofisarios**

La hipófisis se agranda fisiológicamente durante el embarazo debido principalmente al estímulo estrogénico sobre los lactotropos. Concomitantemente, los niveles de PRL aumentan gradualmente durante la gestación.

Conforme los niveles de GH hipofisaria disminuyen, los de GH placentaria aumentan hacia el segundo y tercer trimestre de la gestación, estimulando la producción hepática de IGF 1, cuyos niveles se ven incrementados. Estos factores podrían tener un importante rol en pacientes con adenomas hipofisarios preexistentes.

En los pacientes acromegálicos, los niveles de GH hipofisarios no disminuyen durante el embarazo ya que su secreción es autónoma de los niveles de IGF 1. En teoría, los altos niveles estrogénicos podrían producir crecimiento del adenoma, ya sea por crecimiento tumoral o por complicaciones como hemorragia o infarto del adenoma.

Se han reportado casos aislados de alteraciones en el campo visual y aumento del tamaño tumoral durante el embarazo en pacientes acromegálicas. En la mayoría de las series publicadas, en cambio, no se demostraron complicaciones relacionadas al ade-

noma durante la gestación. Los controles posteriores al parto con RMN, no mostraron, en general, cambios en relación a los controles previos al embarazo.

Los macroadenomas, en particular aquellos mayores a 12 mm, tendrían mayor riesgo de desarrollar alteraciones del campo visual.

Por lo tanto, se sugiere un cuidadoso seguimiento de estos pacientes durante toda la gestación con controles periódicos de la agudeza y del campo visual. Los estudios de imágenes con RMN, sólo se reservan para casos donde existen evidencias clínicas de crecimiento tumoral; de lo contrario se recomienda postergar este estudio para el puerperio.

### **b) Acromegalia y fertilidad**

La fertilidad se encuentra frecuentemente disminuida en pacientes acromegálicas. Las irregularidades menstruales son comunes en estas pacientes. Se postulan distintos mecanismos para explicarlo:

- La hiperprolactinemia se presenta hasta en el 40% de las acromegálicas, resultando en disfunción hipotálamo hipófiso ovárica a distintos niveles (disminución en los pulsos de GnRH, hipoestrogenismo).

- La GH y la IGF 1 regulan la función ovárica, sensibilizando al ovario a la acción de las gonadotropinas. La GH, además, estimula la producción local de IGF 1 en el folículo ovárico.

- El efecto de masa del adenoma, dependiendo de su volumen y localización puede provocar compresión del tallo (hiperprolactinemia), destrucción de células gonadotropas (hipogonadismo) o alteración funcional de las mismas.

- Finalmente, el exceso de andrógenos adrenales presente en pacientes acromegálicas puede contribuir a la infertilidad.

El tratamiento de la hiperprolactinemia puede contribuir significativamente en la restauración de los ciclos menstruales, la ovulación y por consiguiente la fertilidad. Sin embargo, las pacientes acromegálicas pueden tener preservada su fertilidad. Se han descrito un creciente número de embarazos (aproximadamente 100 reportados en la bibliografía) en diversas circunstancias: pacientes previamente tratadas y en actual remisión; con acromegalia activa y sin tratamiento; bajo tratamiento con diversos fármacos y en pacientes que lograron embarazos luego de un tratamiento de inducción de la fertilidad.

El mayor número de casos con remisión de la enfermedad logrados a partir de tratamientos combinados con cirugía y fármacos, puede contribuir a mejorar la fertilidad en estas pacientes, haciendo más común este escenario en la práctica clínica.

*Por lo anterior, esta mesa de consenso sugiere:*

*En la mujer acromegálica en edad fértil que NO desea embarazo recomendar métodos anticonceptivos seguros ya que la fertilidad puede estar preservada.*

*En la mujer acromegálica que desea embarazo, lo ideal es lograr la remisión de la enfermedad. Sin embargo, esta situación no siempre es posible. En estos casos se deben extremar los controles y medidas para lograr la normalización de los niveles de IGF 1 y PRL, ciclos menstruales regulares y ovulatorios. En casos seleccionados, los tratamientos para inducir la fertilidad podrían ser de utilidad.*

*En pacientes con macroadenomas, la indicación de cirugía es controversial ya que un porcentaje importante presenta hipopituitarismo como secuela quirúrgica con el consiguiente deterioro de la fertilidad. Si el macro adenoma no es operado, particularmente si es de gran tamaño, el riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo es mayor; particularmente alteraciones visuales y crecimiento tumoral.*

*Esta mesa considera prioritario el tratamiento quirúrgico aún con el consiguiente riesgo de hipopituitarismo.*

Los microadenomas presentan un manejo menos complejo. Lo ideal es su remoción quirúrgica ya que el riesgo de hipopituitarismo es mínimo. En caso de persistencia de la enfermedad luego de la cirugía o en aquellos casos bajo tratamiento médico primario, se sugiere continuar el mismo hasta lograr el embarazo con la ulterior suspensión. Esta práctica mostró ser segura para la madre como para el feto.

### **IGF 1, GH y variantes: determinación.**

En mujeres normales, la GH varía significativamente en cuanto a sus niveles y su origen de acuerdo a la edad gestacional: durante el primer trimestre, la GH circulante es de origen hipófisario y secretada en forma pulsátil, mientras que en el segundo y tercer trimestre predomina la GH de origen placentario, la cual es secretada en forma continua. Esta variante de GH (GHV) difiere sólo en 13 aminoácidos de la forma hipófisaria.

Los RIA convencionales no distinguen ambas formas, siendo necesario aquellos que utilizan anticuerpos monoclonales que reconocen epitopes específicos de la variante placentaria para hacerlo. Estos ensayos son necesarios para el diagnóstico y seguimiento de la acromegalia durante el embarazo para diferenciar si los niveles elevados de GH son de origen placentario o hipofisario.

Cuando estos ensayos no están disponibles, es necesario esperar hasta después del parto ya que los niveles de GHV caen abruptamente luego de las 24 hs. del mismo.

Sin embargo, las siguientes diferencias podrían ayudar a distinguir el origen de la GH en pacientes acromegálicos:

1) La GH hipofisaria es secretada en forma pulsátil con 13 a 19 pulsos en 24 hs., mientras que la GHV es no pulsátil.

2) Aproximadamente el 70% de las acromegálicas tiene una respuesta positiva al TRH, mientras que GHV no responde a este estímulo.

El valor de IGF 1 en el diagnóstico y seguimiento de la acromegalia durante el embarazo es muy limitado. En el embarazo normal la GHV induce producción hepática de IGF 1 con incremento significativo en su concentración, en particular, en la segunda mitad del embarazo, con valores indistinguibles entre mujeres normales y acromegálicas. Sería recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia adaptados para la edad gestacional.

La placenta también produce GHRH, pero su implicancia fisiológica es desconocida.

Hasta que los ensayos para distinguir las variantes de GH estén ampliamente disponibles, el diagnóstico bioquímico de la acromegalia en el embarazo será poco preciso. La demostración de la persistencia de un patrón pulsátil de la GH y la prueba de TRH, por su complejidad, no son de práctica habitual.

#### **Algoritmo para el seguimiento de la embarazada**

Los distintos tratamientos, tanto médicos como quirúrgicos, presentan ventajas y desventajas en las pacientes acromegálicas durante el embarazo.

La seguridad de los distintos fármacos para el tratamiento de la acromegalia durante el embarazo no está establecida, por lo que continuar estos tratamientos durante la gestación resulta controvertido.

Es necesario en estos casos, un cuidadoso análisis multidisciplinario entre endocrinólogo, obstetra y neurocirujano con el fin de determinar la mejor conducta a seguir en cada caso en particular.

Las complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la acromegalia pueden, potencialmente, causar complicaciones médicas a la madre y al feto durante el embarazo. La GH antagoniza la acción de la insulina, resultando en intolerancia a los carbohidratos en el 60 % y diabetes mellitus en 13-32 % de pacientes. Como el embarazo en sí mismo es un estado de insulinoresistencia, la paciente acromegálica embarazada presenta un riesgo mayor de hiperglucemia. Además, poseen también una incidencia aumentada de hipertensión y enfermedad arterial coronaria lo que trae aparejado riesgos potenciales para el feto. Sin embargo, ninguna de estas complicaciones potenciales de GH elevada demostró tener un efecto deletéreo en pacientes acromegálicas embarazadas.

Todos las pacientes acromegálicas deben ser evaluadas clínicamente en forma mensual durante el embarazo, determinando glucemia y tensión arterial. Particularmente, se deben pesquisar síntomas y signos de agrandamiento tumoral (alteraciones visuales, cefaleas). En caso de evidencia de agrandamiento tumoral con deterioro visual, puede estar recomendada la cirugía transesfenoidal de emergencia.

Se sugiere la determinación de IGF 1 cada dos meses. Considerando que se trata de un embarazo de alto riesgo, debería tener controles obstétricos más rigurosos. En estos pacientes, se debe evaluar, además, el resto de los ejes hipotálamo hipofisarios.

La lactancia materna no está contraindicada ya que no hay evidencia que el incremento fisiológico de la PRL cause crecimiento tumoral.

#### **Impacto de los fármacos sobre el embarazo y desarrollo fetal**

En la mayoría de los casos reportados, el tratamiento farmacológico de la acromegalia fue suprimido ante el conocimiento del embarazo. No existen estudios diseñados para valorar la seguridad y efectividad de estos fármacos durante el embarazo. La escasa evidencia disponible proviene de casos aislados o pequeña series de pacientes. En la mayoría de ellos se mantuvo el tratamiento sólo durante un corto período del embarazo, mientras que en pocos casos durante todo el curso de la gestación.

- **Agonistas dopaminérgicos:** a partir de la experiencia en los prolactinomas, estos fármacos no han mostrado incremento en el riesgo de complicaciones maternas ni fetales al ser administrada dentro de las primeras semanas del embarazo. La mayor experiencia obtenida es con bromoergocriptina con la cual se han reportado recién nacidos normales en pacientes tratados en forma continua durante todo el embarazo.

Los agonistas de dopamina son mucho menos efectivos en la acromegalia, ya que sólo pueden controlar la enfermedad en el 10% de los casos.

Las drogas dopaminérgicas son más efectivas cuando existe cosecreción de GH y PRL.

- **Análogos de somatostatina:** se demostró que los análogos de la somatostatina son capaces de cruzar la barrera placentaria. Los receptores a somatostatina se expresan durante la vida fetal y el mecanismo de acción de estos análogos, implica la supresión de factores de crecimiento, cuyo rol en el desarrollo fetal no está completamente comprendido, pero es ciertamente crucial. Sin embargo, se sugirió, previamente, que los receptores de somatostatina, en el recién nacido, podrían no ser inmediatamente funcionales y que el octreótido administrado en dosis farmacológicas no se uniría a los receptores placentarios.

De acuerdo a nuestro conocimiento 19 pacientes lograron el embarazo mediante el tratamiento con octreótido SC, octreótido LAR o lanreótido.

La mayoría de los casos reportados fueron tratados con octreótido SC hasta que el embarazo fue confirmado e inmediatamente fue discontinuado. Sólo unos pocos pacientes fueron tratados con octreótido LAR a lo largo de todo el embarazo (aprox. 5 pacientes). Ninguno de los recién nacidos presentó malformaciones y tuvieron un desarrollo posnatal normal. Con la utilización de las formulaciones de acción prolongada, la exposición del feto a los análogos de la somatostatina es prolongada, aún si la administración del fármaco fue interrumpida luego de la confirmación del embarazo. Se comunicó que el monitoreo ecográfico de los parámetros fetales durante el tratamiento con octreótido Lar, en una paciente, sugirió la posibilidad de retardo del crecimiento fetal, e inmediatamente se redujo la dosis del fármaco. Posteriormente no se demostró mayor re-

tardo del crecimiento y el desarrollo posnatal fue normal hasta los 18 meses.

Hasta que se obtenga mayor información sobre su seguridad, parece prudente no indicar este tipo de drogas durante el embarazo.

- **Pegvisomant:** a la fecha, se reportó un solo caso con la utilización de este fármaco durante el embarazo, siendo efectiva en el control de la enfermedad, no presentando el recién nacido malformaciones ni complicaciones. Aparentemente, el pasaje transplacentario de la droga sería mínimo y ausente en la leche materna.

#### Bibliografía:

1. **Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S.** Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 83:727–731, 1998
2. **Molitch M.** Pituitary tumors and pregnancy. *GH and IGF Research* 13:S38–S44, 2003
3. **Serri O, Lanoie G.** Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with octreotide long-acting release. *Endocrinologist*. 13 17–19, 2003.
4. **Mikhail N.** Octreotide treatment of acromegaly during pregnancy. *Mayo Clinic Proceedings* 77:297–298, 2002
5. **Cozzi R, Attanasio R, Barausse M.** Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol* 155:279-84, 2006

#### Diabetes insípida

La diabetes insípida es un desorden producido por una anormal secreción, degradación o actividad de la vasopresina (AVP), causando un síndrome caracterizado por poliuria, polidipsia, deshidratación e hipernatremia.

Tradicionalmente, se describen 2 tipos de diabetes insípida: la de origen central o neurogénica y la nefrogénica. Sin embargo, recientemente se ha incorporado un tercer tipo, que es la diabetes insípida gestacional (DIG).

Esta es una rara complicación endocrinológica durante el embarazo con una incidencia de aproximadamente 4 casos por cada 100.000 embarazos.

Es de aparición más frecuente en el tercer trimestre y la mayoría de las veces de características transitorias, que se normaliza o desaparece en el posparto, entre la primera y cuarta semana.

Fisiológicamente durante el embarazo se produce una hiperhidratación, como resultado del incremento de la retención de líquido y  $\text{Na}^+$ , donde la resistencia vascular y la presión arterial caen. La retención hídrica se incrementa y como consecuencia el peso corporal aumenta en promedio 7,7 Kg, y la osmolaridad plasmática decrece unos 10 mOsm/Kg. Se produciría una disminución de la sensación de sed asociado a una reducción de la secreción de vasopresina.

Por otro lado se sabe que la placenta produce una enzima que degrada la vasopresina, llamada vasopresinasa que es una cistina -aminopeptidasa que puede incrementarse hasta 1000 veces durante el embarazo y que facilita y acelera la degradación de la AVP. Este hecho explicaría la caída de los niveles de AVP y el comienzo de una DI que puede tener un grado subclínico o presentarse con gran severidad, con poliuria y deshidratación comprometiendo el desarrollo de la gestación.

Por otra parte, se sabe que existiría una resistencia parcial a la AVP a nivel renal durante el embarazo producida por el incremento de la producción de prostaglandina E 2 renal.

El cuadro de presentación puede ser diverso y de instalación en general rápida, pudiendo encontrar un cuadro de deshidratación, pérdida de peso, fatiga, poliuria, polidipsia, mialgias, piel deshidratada, aumento de las contracciones uterinas y hasta comienzo de trabajo de parto precoz. En otras ocasiones, la paciente sólo relata haber comenzado con poliuria nocturna como primer síntoma y conformado lentamente el cuadro completo.

Es importante destacar que, también, existen otras causas de poliuria durante la gestación, debiéndose realizar un cuidadoso diagnóstico diferencial entre las posibles etiologías:

### Diagnóstico diferencial

1. Excesiva incorporación de líquidos debido a:

- a) Polidipsia de causa psicogénica
- b) Polidipsia inducida por drogas: Ej. Clorpromazina o anticolinérgicos

2. Desorden renal primario en la absorción de solutos (diuresis osmótica):

- a) Glucosa: Diabetes mellitus
- b) Exceso de sal
- c) Enfermedad renal crónica: Ej: pielonefritis crónica.
- d) Diuréticos

3. Diabetes insípida:

a) Central:

*Congénita:* autosómica dominante con mutación del gen de la AVP

*Secundaria:*

Tumoral: Adenomas hipofisarios,

Cranefaringiomas u otros

Granulomatosa: Sarcoidosis, Tuberculosis,

Histocitosis X

Traumática: Traumatismo craneoencefálico

Vascular: Aneurisma, trombosis, hemorragia

b) Nefrogénica:

*Congénita:* Familiar autonómica recesiva con alteración de los receptores V2 renales o de las aquaporinas 2

*Secundaria:*

Enfermedad renal crónica

Desórdenes electrolíticos: Hipopotasemia,

Hipercalcemia

Uso de Drogas: Litium

Anemia deperanocítica

Sarcoidosis renal

c) Diabetes Insípida gestacional transitoria:

Incremento en la producción de vasopresinasa placentaria

Disminución del clearance de vasopresinasa por enfermedad hepática.

### Diagnóstico de Diabetes Insípida preexistente al embarazo

Durante el embarazo podemos encontrarnos con una paciente con diabetes insípida conocida o preexistente, ya sea de tipo central o nefrogénica. En general el curso de la misma tiende a empeorar durante la gestación en el 60 % de los casos, un 25 % tiende a mejorar y un 15 % no tienen cambios en su evolución.

Las DI de causa central requieren de un sustancial aumento de la dosis de desmopresina, probablemente por el incremento de la metabolización de la AVP endógena.



### **Diagnóstico de DI durante la gestación**

Los casos en el que el diagnóstico de DI se realiza durante el embarazo pueden comprender tres grupos:

1. Formas subclínicas de presentación caracterizados por:
  - a) Cambios en la osmoregulación durante el embarazo debido probablemente a:
    - Reducción de la producción de AVP
    - Anormal acción de la AVP
    - Incremento del clearance placentario de AVP
  - b) Formas subclínicas de DI nefrogénica por disminución del reconocimiento de los receptores V2 renales a la AVP.
2. Por patología Hipotálamo Hipofisaria desconocida hasta ese momento.
  - Crecimiento de Tumores hipofisarios
  - Hipofisitis autoinmune (infundíbulo neurohipofisitis)
  - Histocitiosis X
3. Formas asociadas a patología hepática gestacional:
  - Hígado graso agudo gestacional
  - Hepatitis
  - Síndrome de HELLP (Hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia)
  - Preeclampsia

Estas alteraciones hepáticas podrían generar una disminución de la degradación de la vasopresinasa placentaria, aumentando fuertemente los niveles de esta enzima que contribuiría a acelerar la metabolización de la AVP y la consiguiente pérdida de efecto y aparición de la DI.

### **Laboratorio y tests diagnósticos**

Los datos de laboratorio son muy importantes ya que son los que nos orientarán para confirmar el diagnóstico de una diabetes insípida gestacional, sospechada por la instalación del síndrome poliúrico polidipsico.

#### **1. Volumen minuto urinario:**

Se considera patológico más de 4 ml por minuto, lo que confirmaría una verdadera poliuria (240 ml por hora).

#### **2. Prueba de deprivación acuosa:**

Si bien, esta prueba es muy utilizada para confirmar el cuadro de polidipsia y hacer el diagnóstico de DI, en el caso de una mujer gestante no es aconsejable por el riesgo de deshidratación y daño sobre el embarazo.

#### **3. Determinación de osmolaridad plasmática y urinaria:**

Es un dato de gran utilidad y sin riesgos. La metodología requiere de aparatología adecuada. El aumento de la osmolaridad plasmática y la disminución de la urinaria, es un índice de la posible instalación de una DI y forma parte del control evolutivo de la misma.

Debe tenerse presente que, fisiológicamente durante el embarazo, la osmolaridad plasmática desciende aproximadamente unos 10 mOsmoles/Kg.

#### **4. Determinación del balance hidroelectrolítico con ionogramas seriados.**

Debe controlarse rigurosamente el balance entre los líquidos incorporados (vía oral y/o parenteral) y la pérdida de los mismos por las diferentes vías (diuresis, vómitos, transpiración, etc.). En el ionograma se podría detectar la presencia de hipernatremia, dato este confirmatorio de una DI, sumado a la poliuria, polidipsia e hiperosmolaridad plasmática.

#### **5. Determinación de la densidad urinaria:**

Si bien es un dato poco preciso, es de muy simple obtención. Una densidad menor de 1005, junto con el síndrome poliúrico polidipsico, podría ser de orientación para el diagnóstico diferencial y evolución del cuadro clínico y del tratamiento.

#### **6. Determinación de arginina vasopresina (AVP)**

El dosaje de AVP es muy costoso y laborioso y no está disponible en general en nuestro medio. Solamente justificaría su realización si el cuadro no queda claro con los otros datos de laboratorio. El rango normal de AVP en suero es de 0 a 3 pg/ml.

#### **7. Prueba de desmopresina: dDAVP (1-desamino-8-d-arginina vasopresina)**

Este test consiste en realizar una prueba terapéutica aplicando desmopresina y evaluando la respuesta en la osmolaridad urinaria, la que debe ele-

vase. Si esto ocurre significa que existe un déficit de AVP y confirmaría el diagnóstico de DI gestacional central. La prueba puede realizarse de dos formas:

a) Se aplica Desmopresina por vía nasal 20 µg y después de 11 hs se determina la osmolaridad urinaria, la que debería elevarse por encima del rango normal.

b) Se aplican 2 µg de desmopresina endovenosa y se determina a los 60 minutos la osmolaridad urinaria la cual debe elevarse, mientras que la osmolaridad plasmática debe disminuir entre las 6 y las 12 hs. de la aplicación.

La falta de respuesta a esta prueba puede ser compatible con una DI nefrogénica.

#### 8. *Determinaciones generales de laboratorio:*

Se debe realizar un completo estudio de laboratorio, que incluya la evaluación de la función hepática, ya que una alteración severa podría generar una disminución en los niveles circulantes de AVP. Una función renal alterada podría también alterar la acción de la AVP. Se debe descartar Diabetes mellitus al igual que una hipercalcemia e hipopotasemia ya que suelen producir cuadros de poliuria.

#### **Diagnóstico por imágenes**

Una vez establecido el diagnóstico de una diabetes insípida gestacional se debe confirmar que la misma sea de causa central o neurogénica. Para ello se debe realizar una RMN cerebral para descartar procesos desconocidos hasta ese momento en la región hipotálamo hipofisaria: crecimiento de adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, histiocitosis X, granulomatosis, hipofisitis o procesos vasculares. Se deberá evitar el uso de contraste paramagnético en lo posible.

Es importante destacar que en aproximadamente el 50 % de las RMN cerebrales la neurohipófisis puede no verse con la típica hiperrefringencia que la caracteriza, sin que este hallazgo represente alteración en la secreción de AVP. Sin embargo, se han descrito casos en donde la imagen de la misma reapareció en el posparto una vez que se resolvió la DI gestacional transitoria.

También, se han descrito alteraciones a nivel del tallo hipofisario, ocasionadas por la aparición de una infundíbulo neurohipofisitis autoinmune, causante de la DI.

Si la RMN muestra una lesión que podría comprometer al quiasma óptico, se debería solicitar un estudio oftalmológico de campo visual computarizado. Si la RMN cerebral es normal la DI sería de tipo idiopática.

Para evaluar la posible asociación de DI con una alteración hepática se sugiere realizar un estudio ecográfico hepático. La utilización de otros estudios por imágenes será evaluada en el contexto clínico de cada caso en particular.

#### **Tratamiento**

El tratamiento de elección una vez establecido el diagnóstico DI es el uso de la desmopresina (dDAVP). Es importante destacar que el dDAVP no es degradado por la vasopresinasa placentaria, como sí ocurre en cambio con la AVP, que causan la mayoría de las DI gestacionales. Esta diferencia es debida a que la desmopresina tiene una conformación molecular muy parecida a la AVP, pero con un diferente N terminal, por lo cual le impide a la vasopresinasa degradarla.

La desmopresina puede utilizarse en todas sus formas farmacéuticas:

Solución nasal: 0.1mg por ml (con cánula intranasal)

Spray nasal: 10mcg por dosis de aplicación

Inyectable: ampollas de 1 ml: (4mcg por ml), para aplicación i.v. o s.c.

Comprimidos: de 0,1mg y 0,2 mg

Se prefiere la aplicación nasal por su comodidad de uso y buena absorción, quedando reservada la forma inyectable para situaciones muy severas y de curso agudo. La administración vía oral es efectiva y práctica, pero si la paciente presenta náuseas y/o vómitos, estaría contraindicada. En general, se utilizan dosis elevadas entre 10 a 20 mcg. por vía nasal cada 8 a 12 hs. En la fase aguda se recomienda comenzar con 2 mcg endovenoso y se evalúa la respuesta según la necesidad de cada caso, ajustándose la dosis. Si se utilizan comprimidos, se comienza con 0.1 mg cada 12 a 24 hs. con aumento de la dosis, según respuesta.

Si la paciente tenía una DI previa al embarazo, es probable que necesite una dosis mayor de la habitual, y se debe estar advertido en este aspecto para evitar descompensaciones.

La desmopresina no tiene efectos sobre la motilidad uterina, ni sobre la lactación, siendo su uso seguro.

En el caso de la DI nefrogénica, ya sea en la forma completa o subclínica, se pueden utilizar con extremo cuidado diuréticos como la hidroclorotiazida a la dosis no mayor de 50mg por día por vía oral.

### **Seguimiento**

Si el cuadro es de comienzo agudo, debe tenerse un riguroso control clínico. Debe ponerse atención en el estatus fetal, con los monitoreos obstétricos correspondientes,

Se recomienda realizar controles del balance hídrico y del peso corporal, ya que un aumento en pocas horas podría significar una sobre hidratación, o por el contrario un rápido descenso de peso podría indicarnos una excesiva pérdida de líquidos.

Se debe estar atento a la posibilidad de una hipernatremia severa y colapso circulatorio, especialmente en algunas pacientes que no tienen sensación de sed.

Se debe controlar la posibilidad de exceso de dosis de desmopresina que se manifiesta con edemas de miembros inferiores y signos y de intoxicación acuosa.

Puede presentarse una hiponatremia si la paciente continúa ingiriendo líquidos, por lo que debe ser controlada y eventualmente restringirle la ingesta.

En el parto se debe tener cuidado con la hidratación ya que podría generarse un cuadro de deshidratación e hipovolemia.

En general, se prefiere elegir cesárea para evitar un laborioso trabajo de parto, manteniendo durante el mismo la administración de desmopresina y líquidos.

En el posparto inmediato se mantienen los mismos criterios de controles y tratamiento, pero con extremo cuidado ya que la DI de tipo transitoria, ten-

drá una resolución espontánea, la que puede ocurrir entre la primera hasta la 4ª semana del parto.

En los casos que la DI es de causa central secundaria a lesiones importantes, se debe tener presente que, además, puede estar comprometida no sólo la secreción de AVP, sino la vía oxitocinérgica, resultando en una pobre progresión del trabajo de parto con una severa atonía uterina.

La aparición de una DI posparto podría deberse a un Síndrome de Sheehan especialmente si hubo una importante hemorragia durante el parto, aunque en algunos casos es de causa desconocida.

Finalmente la DI, si bien es de una rara aparición en el transcurso de un embarazo, se la debe sospechar ante la aparición de una poliuria y signos de deshidratación.

### **Bibliografía:**

- **Kalelioglu I, Kubat Uzum A, Yildirim A y col.** Transient gestacional diabetes insipidus diagnosed in successive pregnancies: review of pathophysiology, diagnosis, treatment, and management of delivery. *Pituitary* 10:87-93, 2007
- **Sainz Bueno J, Villarejo Ortiz P, Hidalgo Amat y col.** Transient diabetes insipidus during pregnancy: a clinical case and a review of the syndrome. *Eur J Obst Gynec Rep Biol* 118:251-254, 2005
- **Ryden G.** Cystine aminopeptidase activity in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 50: 253-255, 1971
- **Durr J, Hoggard J, Hunt J y col.** Diabetes insipidus in pregnancy associated with abnormally high circulating vasopressinase activity. *N Engl J Med* 316:1070-1074, 1987
- **Hime M, Richardson J.** Diabetes insípido and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 33:375-378, 1978

# SEGUNDO CONSENSO ARGENTINO SOBRE PATOLOGÍAS ENDOCRINOLÓGICAS

Buenos Aires, 10 al 12 de agosto de 2007

## PATOLOGÍA GONADAL FEMENINA Y MASCULINA

**Coordinador:** *Dr. Oscar A. Levalle*

**Panel de expertos:**

*Carlos Allami, Buenos Aires*

*Sergio Aszpis, Buenos Aires*

*Susana Belli, Buenos Aires*

*Graciela A. De Cross, Buenos Aires*

*Pablo Knoblovits, Buenos Aires*

*Susana Leiderman, Buenos Aires*

*Oscar Levalle, Buenos Aires*

*Miriam Llano, Buenos Aires*

*Alberto Nagelberg, Buenos Aires*

*Néstor Pacenza, Buenos Aires*

*Ester Pardes, Buenos Aires*

*Marcelo Rodríguez, Córdoba*

*Laura Schreier, Buenos Aires*

---

### Mesa 1: Hipogonadismo masculino

---

*Pablo Knoblovits, Oscar Levalle, Alberto Nagelberg, Néstor Pacenza, Marcelo Rodríguez (en representación del Panel de Expertos)*

#### Introducción

El hipogonadismo masculino es un síndrome que involucra la falla testicular en cuanto a la producción de andrógenos y de una espermatogénesis adecuada. En este Consenso se discutirán, exclusivamente, los aspectos vinculados al déficit de andrógenos.

La deficiencia androgénica es una situación clínica frecuente. El síndrome de Klinefelter tiene una prevalencia de 1 en 500 recién nacidos vivos y si se suman otras causas congénitas o adquiridas de lesiones testiculares e hipotálamo-hipofisarias, se estima que alrededor de 1 en 200 hombres presentan reducción de los niveles circulantes de testosterona (T).

Si, además, se considera la deficiencia androgé-

nica asociada al envejecimiento, esta prevalencia aumenta significativamente.

El hipogonadismo en su presentación clínica clásica es de fácil diagnóstico, pero las formas menos severas presentan dificultades para su reconocimiento. Sin embargo, es de fundamental importancia establecer con certeza la deficiencia androgénica antes de iniciar cualquier terapia de sustitución debido a los riesgos potenciales.

#### Diagnóstico y clasificación de hipogonadismo en el varón

El diagnóstico surge de una combinación de hallazgos clínicos y bioquímicos.

- 1- Las manifestaciones del hipogonadismo dependen del momento de la vida en que se presenta el déficit hormonal:
  - a. Inicio prepuberal: Desarrollo puberal incompleto o ausente. Hábito eunucoide
  - b. Inicio del adulto: Clínica insidiosa. Pérdida de caracteres sexuales secundarios, disminución del deseo sexual, disfunción eréctil, infertilidad, osteoporosis, anemia, dislipemia, etc.
- 2- Además de la evaluación hormonal en pacientes con expresión clínica clásica, debe efectuarse también en condiciones con alta prevalencia de esta patología, entre ellas:
  - a. Tumor de hipófisis, antecedentes de irradiación u otras enfermedades de la región sellar y parasellar
  - b. Tratamiento con fármacos que afectan la síntesis, producción o acción de la T (corticoides, ketoconazol, opioides y otros)
  - c. Pérdida de peso asociada al HIV
  - d. IRC y Hemodiálisis
  - e. EPOC moderado a severo
  - f. Infertilidad
  - g. Osteoporosis y fractura ante trauma mínimo
  - h. Antecedente de trauma o lesión testicular
  - i. Diabetes tipo II y síndrome metabólico
- 3- El diagnóstico de hipogonadismo no debe realizarse durante una enfermedad aguda
- 4- Debe realizarse la determinación de testosterona (T) sérica total o Biodisponible calculada a partir de la T Total y la globulina transportadora de andrógenos (SHBG)
- 5- Rangos de referencia de T: ajustarlos para cada laboratorio y grupo poblacional
- 6- No son de utilidad clínica los métodos comerciales para determinar T Libre <sup>(1)</sup>. El método de referencia es el de equilibrio de diálisis
- 7- En caso de diagnóstico a partir de T Total, tener en cuenta las circunstancias fisiológicas o patológicas que producen modificación de SHBG:
  - a. Aumento de SHBG: hipertiroidismo, aumento de estrógenos (tumor, cirrosis hepática), fármacos (LT4, anticonvulsivantes), genético, edad avanzada, infección por HIV, síndrome de Klinefelter, etc.
  - b. Disminución de SHBG: hipotiroidismo, fármacos (andrógenos, glucocorticoides), obesidad, hiperinsulinismo, síndrome nefrótico, etc.

- 8- Corroborar los resultados de T con una segunda determinación
- 9- La medición de T en saliva es un sustituto de la T libre sérica, pero aún no se recomienda su uso sistemático porque la metodología no se ha estandarizado y en la mayoría de los laboratorios de referencia no se dispone del rango para el varón adulto
- 10- Para el diagnóstico de Hipogonadismo de Comienzo Tardío (HCT) no hay límite inferior de normalidad aceptado universalmente, lo cual se desarrollará más adelante
- 11- Con el diagnóstico de hipogonadismo confirmado, efectuar los estudios complementarios que la clínica sugiera (dosajes de LH, FSH, prolactina (PRL), cariotipo, RMN, evaluación de eje H-H-Adrenal y Tiroideo, Densitometría ósea, etc.)

### Clasificación

- A) Hipogonadismo secundario (hipo o normogonadotrófico)
  - 1) Trastornos del sistema nervioso central
    - Tumores
      - Craneofaringioma
      - Germinoma y otros tumores de células germinales
      - Gliomas hipotalámicos/ópticos (aislados o como parte de von Recklinghausen)
      - Astrocitoma
      - Tumores hipofisarios, prolactinoma (incluye NEM1)
    - Otras causas
      - Hiperprolactinemia no tumoral
      - Histiocitosis de células de Langerhans
      - Lesiones postinfecciosas del SNC (granuloma tuberculoso, sarcoidosis)
      - Irradiación craneal
      - Malformaciones congénitas craneofaciales
      - Displasia septoóptica u óptica (asociada o no a mutación del gen *HESX1*, mielomeningocele)
      - Defectos de la línea media (paladar hendido, labio leporino, disrafismo completo, holoprosencefalia)
      - Traumatismo de cráneo
      - Hipofisitis linfocítica
  - 2) Déficit aislado de gonadotrofinas
    - Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático congénito

- Síndrome de Kallmann: esporádico o familiar
- Mutación del receptor de GnRH
- Asociado a hipoplasia suprarrenal congénita (mutación del DAX1)
- Déficit aislado de LH (síndrome del eunuco fértil) y de FSH
- Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático del adulto

**3)** Déficit combinado de hormonas hipofisarias (mutación de genes que codifican factores tempranos de transcripción: *ESX1 / LHX3 / PROP1 / PROUP1*)

**4)** Trastornos diversos

- Hemocromatosis, S. de Prader-Willi, Laurence-Moon, Bardet-Biedl, Biemond II

**B) Hipogonadismo primario (hipogonadotrófico)**

**1)** Genéticos

- Síndrome de Klinefelter y sus variantes
- Varón XX
- Distrofia miotónica
- Atrofia muscular espinobulbar (síndrome de Kennedy)
- Síndrome de Noonan
- Síndrome de Down

**2)** Infecciones: Orquitis urliana, Lepra

**3)** Traumatismos

**4)** Anatómico: Síndrome de testículos evanescentes

**5)** Enzimáticos: Déficit de  $3 \beta$  HSD, de  $17 \beta$  HSD, de citocromo p450 17, de  $5 \alpha$  reductasa

**C) Otras causas de hipogonadismo**

**1)** Hipogonadismo de comienzo tardío (andropausia)

**2)** Síndrome de Insensibilidad parcial a los andrógenos

**3)** Resistencia a LH (mutación del receptor de LH forma parcial)

**4)** Factores tóxicos y fármacos:

- Por bloqueo de síntesis (ciproterona, espironolactona, ketoconazol, etanol)
- Por aumento de SHBG (fenitoina, carbamazepina, levotiroxina)
- Tóxicos directos (agentes alquilantes, ciclofosfamida, plomo)
- Por competencia con el receptor (espironolactona, ciproterona, cimetidina, etc)
- Radiaciones ionizantes

- Drogas de abuso

**5)** Enfermedades sistémicas:

- Disfunción tiroidea, Hiperkortisolismos, Insuficiencia renal crónica, Cirrosis hepática y otras hepatopatías graves, Drepanocitosis, Desnutrición y trastornos alimentarios, Cáncer, Fibrosis quística, Enfermedad pulmonar crónica, Amiloidosis, SIDA, Artritis reumatoidea (brote), Diabetes mellitus

**Hipogonadismo de comienzo tardío**

La producción de T en el hombre disminuye con la edad a partir de la cuarta década de vida en forma progresiva y lenta. El descenso es de 1 a 1.5% por año, variable entre individuos y más pronunciada cuando el hombre padece enfermedades crónicas (hipertensión arterial, diabetes, depresión, etc.)<sup>(2,3)</sup>. Este proceso fisiológico devendrá en hipogonadismo cuando el nivel de T disminuya a niveles inferiores a los de hombres jóvenes y se acompañe de síntomas asociados al déficit de andrógenos.

*Dado que no todos los hombres sufrirán hipogonadismo a medida que envejecen; se sugiere que frente a un hombre añoso hipogonádico siempre se investigue el origen del hipogonadismo, independientemente de la edad de comienzo del problema.*

¿Cuál es la denominación más adecuada para este cuadro?: la más utilizada es la de Andropausia. Probablemente debería nombrarse como Hipogonadismo de Comienzo Tardío (HCT), pues remite a la policausalidad de este problema. La causa más frecuente del descenso de T en un hombre mayor es la declinación propia de la edad, pero no se debe asumir como HCT a todo hombre mayor o de mediana edad con T baja.

¿Cómo podemos definir al hipogonadismo de comienzo tardío (HCT)?: síndrome clínico y bioquímico asociado a la disminución progresiva de la T con la edad. Puede resultar en una disminución progresiva de la calidad de vida y afectar la función de múltiples sistemas orgánicos. Esta definición exige la presencia de tres elementos:

- 1) Síntomas compatibles con hipogonadismo masculino
- 2) Niveles bajos de T (por debajo del límite inferior normal para el hombre joven)
- 3) Descartar otras causas de hipogonadismo

¿Dónde se encuentra la falla que origina el déficit de andrógenos?: se ha demostrado el compromiso de la actividad del eje gonadal en todos los niveles en hombres con HCT <sup>(3)</sup>. Por ello, la fisiopatología del descenso de T que ocurre con la edad implica tanto una falla hipotálamo-hipofisaria como testicular.

¿Cuáles son los síntomas más comunes?: disminución de libido, de las erecciones y/o de la actividad sexual. Otras manifestaciones: irritabilidad, depresión, falta de energía, cambios en la composición corporal (menor masa magra y mayor grasa visceral), mayor prevalencia de síndrome metabólico y disminución de la densidad mineral ósea resultante en osteopenia, osteoporosis y riesgo aumentado de fracturas.

¿Cómo se realiza el diagnóstico bioquímico?: la medición de T total es el estudio inicial para definir si un hombre mayor es hipogonádico. Con niveles inferiores a 2.0 ng/ml podemos confirmar el hipogonadismo. Si las concentraciones son mayores a 4 ng/ml, el diagnóstico de de HCT es poco probable.

Dado el aumento de la SHBG con la edad, se recomienda la medición de T libre o biodisponible en individuos con valores de T entre 2 y 4 ng/ml, por los métodos ya referidos <sup>(4)</sup>. En la mayoría de los casos, el HCT presenta gonadotrofinas bajas o normales, pero puede haber elevación de las mismas.

¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales?: a cualquier edad se exige descartar las patologías descritas (ver clasificación de hipogonadismos). En este grupo etáreo se recomienda, además, descartar depresión, enfermedades sistémicas, fármacos y síndrome de apneas obstructivas del sueño.

### Tratamiento de la deficiencia androgénica con testosterona

Confirmado el cuadro con un diagnóstico correcto es de vital importancia establecer las condiciones adecuadas de reposición hormonal y dejar aclaradas las condiciones de uso inadecuado o abusivo de andrógenos.

- Indicaciones médicas absolutas:

Deficiencia androgénica clásica (hipogonadismos)

- Indicaciones médicas relativas:

Deficiencia androgénica secundaria a enferme-

dades crónicas y/o consuntivas \*

Osteoporosis, Anemia por insuficiencia renal o enfermedad de médula ósea\*

Deficiencia parcial relacionada a la edad (micro-pene en edad neonatal, pubertad retrasada, HCT o andropausia) \*

Deficiencia androgénica inducida (contracepción hormonal) \*

Talla alta excesiva \*

Transexuales Mujer – Varón \*

- Indicaciones médicas inadecuadas (en ausencia de deficiencia androgénica):

Infertilidad masculina, Disfunción sexual, Edad avanzada

- Automedicación sin indicación médica:

En deportes competitivos (atletas, pesistas, nadadores, boxeadores, etc)

Físicoculturistas, Cosméticas o de “rejuvenecimiento”

*\* Las indicaciones “no clásicas” deben ser cuidadosamente evaluadas ya que aún no hay estudios controlados a largo plazo sobre eficacia y seguridad. Por eso, están condicionadas a un monitoreo cuidadoso y utilizarse como terapia de segunda línea ante el fracaso de los tratamientos específicos.*

La administración de andrógenos está sujeta a un fuerte impacto subjetivo siendo difícil establecer inicialmente si los beneficios responden o no al efecto placebo.

*A la fecha, el reemplazo con T debe iniciarse sólo frente a una deficiencia androgénica claramente instalada.*

### Terapia de reemplazo androgénico

Está indicada para corregir la insuficiencia androgénica de cualquier origen. Luego de la pubertad, no hay límite de edad para iniciar su aplicación. Corrige el cuadro clínico entre 1 y 2 meses después de iniciado el tratamiento, aunque la restitución total puede necesitar más tiempo. Se observa mejoría de la frecuencia y calidad de erecciones diurnas y nocturnas, de pensamientos y fantasías sexuales y de la respuesta a estímulos eróticos. Incrementa el vello de regiones andrógeno dependientes, la masa magra, la fuerza muscular, la densidad mineral ósea, se asocia en forma dosis-dependiente al aumento de hemoglobina y hay datos que avalan un efecto be-

neficioso sobre la sensibilidad insulínica<sup>(5)</sup>. Mejora el humor, bienestar general y funciones cognitivas.

Los temas aún en debate se resumen en el siguiente listado:

- 1) utilización de andrógenos sintéticos, ésteres de testosterona o testosterona cristalina
- 2) forma farmacéutica utilizada
- 3) dosis
- 4) monitoreo de la terapia
- 5) reacciones adversas
- 6) contraindicaciones

Si bien la terapia se puede iniciar con diversos regímenes según la preferencia del paciente, la aceptación a largo plazo y el costo, *este panel recomienda como objetivo primordial, establecer una forma farmacéutica y una dosis que logren la mejoría clínica con una concentración de T circulante que fluctúe en el rango medio normal para un hombre joven y sano.*

Existen múltiples formulaciones (6). Se describen las disponibles corrientemente (sin embargo, luego describimos los parches que no son de disponibilidad en el país):

- a) Ésteres de testosterona. Salvo una presentación por vía bucal, existen varias sales de administración i.m. y de duración media o larga:
  - Undecanoato de testosterona: vía bucal, 40 a 160 mg/día. Es absorbida a través del sistema linfático, pero presenta una considerable variabilidad en la concentración sérica de T en el mismo o entre individuos. Provoca una elevada relación DHT/T.
  - Enantato de testosterona 250 mg vía i.m., cada 2 a 4 semanas.
 Combinaciones: Enantato 110 mg+Propionato 25 mg y Propionato 30 mg+Fenilpropionato 60 mg+Caproato 100 mg de T, ambas i.m. cada 2 a 4 semanas. Se observan valores suprafisiológicos de T y luego una caída gradual en tiempos variables. E2 y DHT aumentan proporcionalmente al nivel de T. Las relaciones DHT/T y E2/T no se modifican.
  - Undecanoato de testosterona 1000 mg: vía i.m., cada 10 a 14 semanas. Se obtienen niveles constantes de T en la mayoría de los hombres tratados. E2 y DHT aumentan proporcionalmente al nivel de T. Las relaciones DHT/T y E2/T no se modifican.
- b) Testosterona transdérmica en gel, al 1% (1000 mg/100 g de gel), se aplican 5 a 10 g/día, equivalente a 50 - 100 mg de T por día. Restaura niveles

de T y E2 dentro del rango fisiológico en la mayoría de los casos. Incrementa la relación DHT/T. Buena tolerancia local pero existe riesgo de transferir la hormona a mujeres o niños por contacto piel a piel.

- c) Parches escrotales y no escrotales (no disponibles en nuestro país) reproducen niveles fisiológicos de T pero con baja aceptación por los pacientes (gran tamaño del parche, a veces requiere dos parches diarios, afeitar la zona, falta de privacidad del tratamiento). Además, hay un 20% de individuos con reacciones adversas en piel. La relación DHT/T se incrementa significativamente en particular con parches escrotales.

*Para cualquier forma farmacéutica, se recomienda iniciar la terapia con la menor dosis y titular la respuesta periódicamente, especialmente en hombres mayores no tratados previamente y durante el comienzo de la inducción de la pubertad. Este concepto adquiere importancia adicional en las formulaciones que provocan picos extremos de concentración hormonal.*

*No se aconseja iniciar el tratamiento de reemplazo con preparaciones de acción prolongada en varones añosos por la posibilidad de aparición de patologías que requieran la suspensión rápida del tratamiento.*

### Monitoreo

El monitoreo bioquímico varía según la forma farmacéutica:

- formulaciones por vía i.m. de corta, media o larga duración, *se recomienda un dosaje de T y E2 el día previo a la tercera inyección para ajustar el intervalo. Al menos una vez por año dosar T en la mitad del período entre cada aplicación para monitorear si los niveles de T son marcadamente suprafisiológicos.* Esto es de vital importancia en los mayores de 50 años o con hipertensión arterial, arteriopatía, falla cardíaca congestiva, poliglobulia o hepatopatía. *Si se detectan niveles muy elevados, cambiar a la forma farmacéutica que aporte el mejor perfil farmacocinético para cada individuo en particular.*
- gel de testosterona transdérmica, *pasado un mes de tratamiento evaluar nivel de T entre 12 y 24 hs postaplicación y si no se encuentra dentro*



*del valor medio del rango normal, ajustar dosis.*  
- undecanoato de testosterona por vía bucal, evaluar el nivel de T entre 4 y 6 hs de ingerir la dosis y si no se encuentra en el valor medio del rango normal, ajustar dosis.

En el hipogonadismo hipergonadotrófico, la supresión de los altos niveles de LH después de varios meses de tratamiento indica una dosificación adecuada, mientras que en los hipogonadotróficos este concepto no tiene aplicación. Otros índices de acción androgénica como nivel de SHBG, hemoglobina y HDL reflejan sólo efectos suprafisiológicos y tienen baja sensibilidad para establecer la dosis adecuada.

El monitoreo debe incluir la estrategia de una detección temprana de efectos adversos:

- examen clínico a los 3 y 6 meses y luego anualmente. Si aparece hipoxia o apnea del sueño, suspender la terapia y reiniciarla con dosis menores
- en pacientes mayores de 40 años, examen digital rectal y nivel de PSA a los 3 meses (luego cada 6 ó 12 meses según la edad del paciente)
- interconsulta urológica si se detecta: PSA >4 ng/ml o aumento de PSA >1,4 ng/ml en un año o velocidad de aumento de PSA >0,4 ng/ml/año en 3 años o si se detecta anomalía al examen digital o síntomas importantes de trastornos urinarios
- hematocrito al 3er mes y luego anualmente y si supera el 55% suspender el tratamiento hasta normalización y reiniciarlo con dosis más bajas o cambiar forma farmacéutica
- perfil glucémico, lipídico y función renal y hepática una vez por año
- densidad mineral ósea cada 1 a 2 años en columna lumbar y fémur

### **Condiciones de riesgo para iniciar el reemplazo hormonal**

Muy alto riesgo de complicaciones severas que contraindican el tratamiento

Cáncer de próstata con o sin metastásis y  
Cáncer de mama

Riesgo moderado

Nódulo o induración prostática no diagnosticados

Elevación del antígeno prostático específico

Eritrocitosis (hematocrito > 50%)

Síntomas severos del tracto urinario inferior por

hipertrofia prostática benigna

Falla cardíaca congestiva (Grado III ó IV)

Apnea del sueño obstructiva no tratada

### **Efectos adversos potenciales <sup>(7)</sup>**

A. Efectos adversos con fuerte evidencia de asociación con la administración de T

- Poliglobulia
- Acné y piel grasa
- Crecimiento de cáncer prostático metastásico
- Reducción de la producción espermática y la fertilidad

B. Efectos adversos con poca evidencia de asociación con la administración de T

- Ginecomastia
- Calvicie (familiar)
- Empeoramiento de síntomas por hipertrofia prostática benigna
- Crecimiento de cáncer de mama
- Inducción o empeoramiento de apnea del sueño obstructiva

C. Efectos adversos asociados a la forma farmacéutica utilizada

- Vía bucal
  - Efecto sobre hígado y lípidos (metiltestosterona)
  - Inyecciones intramusculares de enantato o ciproionato de testosterona
    - Fluctuación de libido y humor
    - Dolor en lugar de inyección
    - Policitemia severa (especialmente en hombres mayores)
  - Parches transdérmicos
    - Reacciones en piel
    - Gel transdérmico
      - Reacciones en piel
      - Riesgo potencial de transferencia por contacto a mujeres y niños

La policitemia es más frecuente en hombres mayores tratados con ésteres de T que provocan niveles suprafisiológicos de T sérica. Estas formulaciones reducen mucho SHBG incrementando la fracción biodisponible de T. Junto con la vía bucal de undecanoato de T descienden HDL y elevan otras proteínas y enzimas hepáticas. En niños puberales, una dosis excesiva de andrógenos puede acelerar el cierre epifisario conduciendo a una talla final menor a la esperada.

**Recomendaciones:**

*Este panel de expertos recomienda no utilizar terapia androgénica en pacientes con:*

- *cáncer de próstata o mama*
- *nódulos o induración prostática palpable, o con PSA encima de 3 ng/mL o sin evaluación urológica o con síntomas severos por hiperplasia prostática benigna*
- *poliglobulia severa, hiperviscosidad sanguínea, apnea del sueño obstructiva no tratada*
- *falla cardíaca severa no controlada*

Se propuso administrar andrógenos a pacientes con bajos niveles de T quienes, luego de la prostatectomía radical por cáncer de próstata, se encuentren libres de enfermedad y con niveles indetectables de PSA durante más de 2 años. A la fecha no hay estudios concluyentes que avalen esta posición.

**¿Androgenoterapia en pacientes con enfermedades crónicas e hipoandrogenismo?**

Las enfermedades sistémicas suelen acompañarse de deterioro de la función testicular, en ocasiones de modo severo e irreversible. El hipogonadismo puede aparecer tempranamente y servir como aviso de una enfermedad subyacente pero otras veces, la deficiencia de T y sus manifestaciones clínicas, transcurren inadvertidamente.

**Cirrosis hepática**

El 50-75 % de los pacientes presentan atrofia testicular, ginecomastia, disminución del vello corporal e hipogonadismo, independientemente de la etiología. El hipogonadismo y feminización correlacionan con la severidad de la falla hepática (8). Presentan T disminuida e incremento de E2 y PRL. La hipertensión portal genera flujo colateral portocava y se evita la eliminación de andrógenos por el hígado. El mayor aporte periférico de andrógenos se convierte a estrógenos y serían responsables de la hiperprolactinemia y de la ginecomastia. El trasplante hepático exitoso permite la recuperación del eje.

*Por lo expuesto, no se aconseja el reemplazo androgénico en esta patología.*

**Insuficiencia renal crónica**

Causa disfunción hipotálamo-hipofiso-gonadal y puede manifestarse con retraso puberal, atrofia testi-

cular, hipoespermatogénesis, disfunción sexual y osteoporosis. Aún en la etapa prediálisis, hay hipogonadismo en el 60 % de los casos y aumento de LH y PRL (reducción del clearance y desorden funcional de lactotropos). Luego del trasplante renal exitoso hay mejoría con normalización de PRL. El reemplazo con T podría, en pacientes sometidos a hemodiálisis, mejorar la libido, la osteopenia y la anemia y reducir el consumo de eritropoyetina recombinante humana aunque faltan más evidencias para determinar la ecuación riesgo-beneficio (9). Las dosis a administrar son las habituales, no requiriendo ser ajustadas con la función renal.

**HIV/SIDA**

El compromiso endocrino puede ocurrir como resultado de una infección oportunista, por malignidad asociada, por efecto del virus *per se*, por acción de citoquinas, por medicamentos, por el estado nutricional y cambios de la composición corporal. Suele presentarse deficiencia androgénica, adrenal, resistencia a la insulina y dislipemia. Los signos y síntomas son inespecíficos y se superponen con los de la enfermedad: fatiga, menor energía, pobre imagen corporal, depresión, caída de vello corporal, menor libido, atrofia testicular y ginecomastia. La prevalencia de hipogonadismo (hasta un 50 %) aumenta con la progresión de la enfermedad y el indicador más confiable es la T biodisponible, por incremento de SHBG. Puede existir deterioro de la esteroideogénesis por acción de citoquinas o por infecciones oportunistas que comprometan la gónada. Además, el 25 % de los pacientes con SIDA y tumores secundarios, lo presentan en testículo. La disminución de gonadotropinas se asocia a desnutrición, a la enfermedad severa o por toxoplasmosis, citomegalovirus, sarcoma de Kaposi y linfoma. Además, hay efectos atribuibles a los medicamentos que reciben estos pacientes, tales como ketoconazol, antipsicóticos, megestrol, corticoides, anabólicos y drogas antineoplásicas para linfoma (ciclofosfamida y doxorubicina).

*El empleo de T en pacientes hipogonádicos con HIV recupera y mantiene el peso así como la masa magra y la fuerza muscular, con efectos positivos sobre la depresión (10).*

**Distrofia miotónica**

En esta enfermedad caracterizada por retardo en

la relajación muscular tras la contracción, distrofia de extremidades y músculos faríngeos, diabetes, desórdenes del sueño, etc., casi el 80 % de los casos se acompaña de hipogonadismo primario. El tratamiento con T corresponde en los casos de déficit, aunque el incremento en la masa muscular no se asocia a mejoría de la fuerza muscular. El hipogonadismo en estos pacientes no sería responsable de la disminución de la masa muscular ni de la distrofia.

### **Insuficiencia respiratoria crónica**

Hay mayor incidencia de hipogonadismo en varones con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e hipoxia. El empleo de glucocorticoides aumenta la severidad del hipogonadismo. El cuadro puede revertirse con oxigenoterapia prolongada, incrementando la pO<sub>2</sub> y la T sérica con descenso de SHBG <sup>(11)</sup>. El tratamiento con T incrementa la masa

magra y la función sexual con los efectos adversos habituales <sup>(12)</sup>.

*Los pacientes con EPOC hipogonádicos en tratamiento con glucocorticoides serían los candidatos más apropiados para recibir tratamiento con T. Como esta patología cursa habitualmente con policitemia, se recomienda utilizar bajas dosis de T.*

### **Síndrome metabólico**

El hipoandrogenismo sería un marcador temprano para predecir disturbios del metabolismo de la glucosa e insulina y de otros componentes del síndrome <sup>(11)</sup>. Este punto se desarrolla en el Capítulo: "Situaciones particulares en patología gonadal".

*Como recomendación global, este panel considera necesario investigar la presencia de hipogonadismo en todos los varones con síndrome metabólico y diabetes mellitus y a la inversa, detectar el síndrome metabólico en todos aquellos que presentan hipogonadismo.*

### **Referencias**

- 1) **Rosner W.** An Extraordinarily Inaccurate Assay for Free Testosterone Is Still with Us. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2903, 2001
- 2) **Nieschlag E, Swerdloff R, Behre H y col.** Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU recommendations. *J Androl* 27:135-137, 2006
- 3) **Feldman H, Longcope C, Derby C y col.** Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:589-598, 2002
- 4) **Benencia H, Cardoso E, Damilano S y col.** 1er Consenso Argentino sobre Andropausia. Criterios Bioquímicos de Andropausia. *Rev Argent Endocrinol Metab* 44:35-39, 2007
- 5) **Singh A, Hsia S, Alaupovic P y col.** The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 87:136-143, 2002
- 6) **Behre H, Oberpenning F, Nieschlag E.** Comparative pharmacokinetics of androgen preparations: application of computer analysis and simulation. In: Nieschlag E, Behre HM (eds): Testosterone: action, deficiency and substitution. Berlin: Springer-Verlag, 1990: 115-135
- 7) **Calof O, Singh A, Lee M y col.** Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60:1451-1457, 2005
- 8) **Wang Y, Wu J, Lee S y col.** Gonadal dysfunction and changes in sex hormones in post necrotic cirrhotic men: a matched study with alcoholic cirrhotic men. *Hepatology* 38:531-4, 1991
- 9) **Johansen K.** Treatment of hypogonadism in men with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 11:348-56, 2004
- 10) **Rabkin J, Wagner G, Rabkin R.** Testosterone therapy for human immunodeficiency virus-positive men with and without hypogonadism. *J Clin Psychopharmacol* 19:19-27, 1999
- 11) **Svartberg J, Midtby M, Bønaa KH y col.** The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 149(2):145-52, 2003
- 12) **Svartberg J, Aasebø U, Hjalmarson A y col.** Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial. *Respir Med* 98:906-13, 2004

## Mesa 2: Terapia hormonal de reemplazo en mujeres

---

*Carlos Allami, Graciela Arévalo de Cross, Susana Leiderman, Miriam Llano (en representación del Panel de Expertos)*

### Tratamiento en mujeres premenopáusicas con patología ovárica o hipotálamo-hipofisaria o con falla ovárica precoz

El tratamiento de la falla ovárica varía según la etiología y la edad de la paciente y cursa habitualmente con un estado hipoestrogénico e hipergonadotrófico.

En la paciente con amenorrea primaria, la terapia hormonal de reemplazo (THR) debe cumplir los siguientes objetivos:

- remedar los cambios fisiológicos
- permitir el crecimiento normal
- inducir y mantener el sangrado periódico
- favorecer la maduración ósea y el logro del pico de masa ósea
- iniciar y mantener el crecimiento de las células cerebrales
- permitir el bienestar psicosexual

El estrógeno en dosis bajas favorece el crecimiento longitudinal, pero en dosis elevadas lo inhibe. Para obtener el pico de masa ósea, se sugiere comenzar la THR a los 12 años de edad ósea, y extenderla durante dos años con bajas dosis (0,300 mg de estrógenos equinos conjugados (EEC) o 0,5 mg de estradiol).

Los criterios para incrementar las dosis de estrógenos e inducir la menarca mediante el agregado de progestágenos, estableciendo ciclos menstruales regulares, serán: mamas estadio 3 de Tanner, edad ósea 15 años, relación ecográfica cuerpo/cuello uterino 3/1.

Las dosis habituales de mantenimiento serán 0,625 a 1,25 mg/día de EEC o 1 a 2 mg/día de estradiol, asociado con progesterona micronizada en dosis de 100 a 200 mg/día durante 10 ó 12 días del ciclo, de acuerdo a la respuesta clínica. Eventualmente, se podrá indicar la asociación de valerianato de estradiol 2 mg y levonorgestrel 0,2 mg.

Cuando la falla se presenta como trastornos del ciclo menstrual o amenorrea secundaria, las pacientes pueden presentar síntomas climatéricos. De

acuerdo al motivo de consulta, el tratamiento se orientará a paliar los síntomas de hipoestrogenismo, prevenir sus consecuencias a largo plazo y favorecer la ciclicidad menstrual.

Si la THR se mantuviera crónicamente, debiera hacerse hasta la edad menopáusica promedio. La extensión por más tiempo es aún controvertida.

En cuanto a la búsqueda de fertilidad, las mujeres con falla ovárica precoz de origen autoinmune presentan un 5 a 10% de posibilidades de lograr gestación espontánea.

En el caso de pacientes con falla ovárica precoz secundaria a tratamientos con quimio o radioterapia, la recuperación de la función gonadal dependerá de la edad, dosis y tiempo del tratamiento. La criopreservación de tejido ovárico previo a tratamientos gonadotóxicos está siendo investigada como una alternativa, aunque podría existir un riesgo de autotransplante de células neoplásicas. En relación con la mayor expectativa de vida lograda con tratamientos oncológicos, se ha propuesto la posibilidad de proteger a la gónada con análogos de GnRH previo al tratamiento citostático.

Para aquellas pacientes con falla ovárica definitiva, la donación de óvulos con fertilización *in vitro* y la transferencia posterior de embriones se considera el tratamiento de elección. Otras terapias con gonadotrofinas, estrógenos, anticonceptivos orales, clomifeno o glucocorticoides -en el caso de falla ovárica autoinmune-, no han demostrado mejoría significativa en ovulación ni embarazos.

En aquellas mujeres con hipogonadismo hipogonadotrófico de origen orgánico, deberá realizarse el tratamiento etiológico correspondiente, sea éste farmacológico o quirúrgico. Si, a pesar de ello, no logran recuperar su ciclo menstrual, se considerará la aplicación de los mismos criterios de sustitución hormonal antes descriptos.

La patología hipotálamo-hipofisaria funcional su-

giere la conveniencia de indicaciones específicas como cambios de hábitos de vida, alimentación, actividad física, etc. En caso de no revertir la sintomatología con estas medidas en 6 a 12 meses, se deberían considerar iguales criterios de sustitución hormonal que los antes descriptos.

### Terapia hormonal de reemplazo en la posmenopausia sintomática: indicaciones, esquemas terapéuticos, alternativas medicamentosas

Hasta el año 2002, las indicaciones para el tratamiento hormonal de reemplazo (THR) eran la osteoporosis, el síndrome climatérico y la prevención del riesgo cardiovascular, accidente cerebrovascular (ACV) y la demencia. A partir de la publicación del WHI estas indicaciones se restringieron, ya que la THR no demostró eficacia para la prevención de enfermedad cardiovascular, ACV ni trastornos neurológicos como Alzheimer.

Desarrollaremos, en base a algunas preguntas básicas, los puntos salientes en relación con la actualidad de la THR.

#### 1. ¿A quién indicarle THR?

Se podrá indicar a las pacientes portadoras de síntomas vasomotores moderados o severos, asociados o no con osteoporosis.

#### 2. ¿Cómo implementar el tratamiento?

Se podrá implementar con la administración de estrógenos solos o asociados a progestágenos y eventualmente a andrógenos. La indicación de estrógenos solos es adecuada para las pacientes sin útero, excepto que presenten antecedentes quirúrgicos de endometriosis, cáncer de endometrio de bajo grado, hipertrigliceridemia o epilepsia, en cuyo caso siempre deberá asociarse con progestágenos. En las pacientes ooforectomizadas, eventualmente, se asociará terapia androgénica de acuerdo a las consideraciones del punto c.

#### 3. ¿Cuáles son las drogas disponibles, vías, dosis y formas de administración?

	Estrógenos vía bucal		Estrógenos vía transdérmica (17beta estradiol)			Progestágenos	
	EEC	Estradiol	Gel 0.06%	Parches	Micronizada	Noretisterona	Nomegestrol
Dosis habitual	0,625 mg	2 mg	2 aplicaciones (1,5 mg)	50 µg	200	5 mg	5 mg
Dosis baja	0,300 mg	1 mg	1 aplicación (0,75 mg)	25 µg	100 mg	2 mg	2,5 mg
Dosis ultrabaja	0,200 mg	0,5 mg	1/2 aplicación (0,37 mg)	12,5 µg	50 mg	1 mg	1 mg

#### Recomendaciones:

- La elección de EEC será preferible en pacientes con antecedentes de endometrios reactivos o hiperplásicos.
- La vía transdérmica será apropiada para aquellas pacientes con enfermedades hepáticas, hipertrigliceridemia o diabetes.
- Las dosis ultrabajas, de elección en pacientes añosas, podrán indicarse sin oposición progestacional, con controles endometriales periódicos.

En cuanto a los progestágenos, la elección será:

- Progesterona micronizada (VO o vaginal): en alteraciones metabólicas e hipertensión arterial.
- Noretisterona (VO, TD): en pacientes con osteoporosis, deseo sexual hipoactivo, hiperreactividad endometrial y sangrado disfuncional.
- Drospirenona (VO, dosis disponible 2 mg): en hipertensión arterial, por su efecto antiminerlocorticoideo, y en pacientes con hiperandrogenismo.
- Acetato de medroxiprogesterona (VO): se desaconseja actualmente su uso a la luz de los importantes efectos metabólicos y sobre la coagulación.

#### 4. ¿Cuáles son los esquemas terapéuticos?

**a-** Esquema continuo: en aquellas pacientes que no desean deprivaciones. Se sugiere indicar luego de cumplido el primer año de amenorrea, con el fin de disminuir el riesgo de sangrado.

**b-** Esquema cíclico mensual: se sugiere indicar en aquellas pacientes que desean seguir con deprivaciones periódicas, en la menopausia temprana.

**c-** Esquema cíclico bimestral o trimestral: se sugiere para pacientes en menopausia tardía, utilizando dosis bajas o ultrabajas de estrógenos.

#### 5. ¿Cuáles son las contraindicaciones?

	CI absolutas	CI relativas	Riesgo	Elegir vía TD
Enfermedad Cardiovascular	X			
Diabetes		X	> Riesgo de enf. CV	X
Miomatosis uterina		X	> Riesgo de dolor y/o sangrado	
Litiasis vesicular		X		X
Migraña		X	Evaluar cada caso	
Antec. familiares de cáncer de mama		X o control estricto	Evitar THR	
Antec. personales de patología mamaria benigna		X	Evitar THR o control estricto	
Antec. personales de Trombosis venosa profunda	X			
Antec. familiares de Trombosis venosa profunda		X	Screening para trombofilia	
Enfermedad hepática		X	Evaluar con especialista	X
Endometriosis		X	Puede agravarse	
Sangrado vaginal sin diagnóstico	X			
Antec. personales de cáncer de mama o endometrio	X			
Meningioma	X		Riesgo de recurrencia	

Recomendaciones en relación con patologías oncológicas:

- Si bien no está contraindicado el uso de THR

en pacientes con antecedentes de melanoma, esta mesa desaconseja su indicación en estas pacientes.

- La THR ejercería un efecto protector en relación al riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, de acuerdo al WHI.

#### 6. ¿Cómo debe realizarse el seguimiento de una paciente bajo THR?

*Primer Control:*

A los 3 meses de iniciada la THR, o de la indicación de una nueva formulación. Se evaluará la aparición de efectos adversos y la adhesión y tolerancia al tratamiento.

*Controles posteriores:*

Exámenes clínicos semestrales.

Anualmente: evaluación mamaria con mamografía y ecografía; examen pelviano con ecografía transvaginal para control endometrial.

#### 7. ¿Cuáles son los riesgos de utilizar la THR?

Existen riesgos a corto, mediano y largo plazo:

- A corto plazo: accidente cerebrovascular, Trombosis venosa profunda

- A mediano plazo: hiperplasia endometrial

- A largo plazo: neoplasias hormonodependientes.

*Este panel aconseja no realizar THR por más de 5 años.*

#### 8. Otras alternativas terapéuticas:

- Hormonales:

TIBOLONA: es un esteroide oral sintético, con acción estrogénica, progestacional y androgénica. Está indicado para el alivio de los síntomas climáticos en pacientes posmenopáusicas con disminución del deseo sexual y falta de energía. No existen datos acerca de su utilidad en la prevención de las fracturas osteoporóticas. Se administra en dosis de 1,25 a 2,5 mg/día. Los efectos adversos son cefaleas, ganancia de peso, riesgo de TVP comparable a estrógenos, sangrado uterino y riesgo de desarrollo de neoplasias hormonodependientes.

ESTRIOL, PROMESTRIENE, EEC: de uso local, indicados para síntomas urogenitales. El tratamiento crónico con EEC en crema, deberá monitorearse por su acción sistémica.

- No hormonales:

Para el alivio de los sofocos. Veralipride, velafaxine, paroxetina, citalopram.

Los fitoestrógenos tienen un efecto similar al placebo, según trabajos publicados recientemente.

### **Deficiencia androgénica: diagnóstico, indicaciones, alternativas terapéuticas**

Los ovarios y las glándulas suprarrenales son las fuentes primarias de la secreción de andrógenos en la mujer. Las enfermedades o intervenciones iatrogénicas que comprometan la función de estas glándulas pueden resultar en hipoandrogenemia.

Existen limitaciones que dificultan el diagnóstico de la deficiencia de andrógenos en la mujer. Por una parte, no existe un síndrome clínico definido, si bien en general las experiencias terapéuticas apuntan a corregir el deseo sexual hipoactivo. Además, no se cuenta con datos normativos acerca de los niveles de testosterona total o libre en mujeres a lo largo de la vida que puedan utilizarse para definir bioquímicamente este desorden. Por otra parte, los ensayos para la medición de andrógenos no están optimizados para dosar los bajos niveles encontrados en mujeres posmenopáusicas y los niveles séricos pueden no reflejar la producción de testosterona intracelular a partir de prohormonas adrenales y ováricas.

Las situaciones clínicas que podrán dar origen a una deficiencia de andrógenos serán la insuficiencia hipofisaria, la ooforectomía, la insuficiencia adrenal primaria, tratamiento con análogos de GnRH, pacientes con síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

El Consenso de Princeton propone considerar el diagnóstico de deficiencia androgénica en toda mujer adecuadamente estrogenizada, con bajas concentraciones séricas de testosterona, que presente deseo sexual hipoactivo. Posteriormente, no han sido considerados como válidos los dosajes de testosterona total y libre por kits comerciales, por lo

que el diagnóstico bioquímico *per se* no es suficiente para confirmarlo.

### **Alternativas terapéuticas:**

Debido a que no ha sido posible establecer aún eficacia y seguridad para el tratamiento con andrógenos en mujeres, esta mesa no recomienda su indicación sistemática.

A pesar de que la FDA reconoció la eficacia de la testosterona en el tratamiento del deseo sexual hipoactivo, no aprobó aún su uso debido a la falta de datos en cuanto a seguridad del tratamiento a largo plazo. En nuestro país, actualmente disponemos para el sexo masculino, de undecanoato de testosterona para la vía oral y gel de testosterona al 1% para la vía transdérmica.

Si bien no existe una dosis estandarizada, recomendamos evitar niveles suprafsiológicos. Instaurada la medicación, se deberá realizar monitoreo bioquímico de testosterona, perfil lipídico, glucémico y eritrocitario, el seguimiento clínico general y el específico mamario y uterino.

La literatura no refleja experiencia en tratamientos mayores a 2 años. En cuanto a los potenciales efectos adversos, se mencionan el hirsutismo, el acné y para la vía oral, la hepatotoxicidad.

Son contraindicaciones absolutas el embarazo, la lactancia, el acné severo, la policitemia, el cáncer de mama y la hiperplasia o cáncer endometrial. Como contraindicaciones relativas se consideran el acné o hirsutismo moderados, alopecia androgénica, hiperlipidemia, síndrome metabólico y trastornos psiquiátricos.

En cuanto a la dehidroepiandrosterona, sus potenciales indicaciones serían la insuficiencia adrenal primaria o secundaria, con el objeto de restaurar los niveles séricos del adulto joven. Su preparación no cumple con las normas de los preparados farmacéuticos y resulta incierta su biodisponibilidad.

### **Bibliografía**

- **Anasti J.** Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 70:1-15, 1998
- **Nippita T, Baber R.** Premature ovarian failure: a review. *Climacteric* 10:11-22, 2007
- **Hoek A, Schoemaker J, Drexhage H.** Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 18: 107-134, 1997
- Canadian Consensus Conference on Menopause, 2006 Update. *J Obst Gynecol Can* 171, S:1-69, 2006
- Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: 2007 position statement of

- The North American Menopause Society. Menopause, 14:168-182, 2007
- **Grady D.** Management of menopausal symptoms. N Engl J Med 355: 2338-47, 2006
  - **Biglia N, Gadducci A, Ponzoni R y col.** Hormonal replacement therapy in cancer survivors. Maturitas 48(4):333-46, 2004
  - **Arlt W.** Androgen therapy in women. Eur J Endocrinol 154:1-11, 2006
  - **Wierman M, Basson R, Davis S y col.** Androgen Therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 91:3697-3710, 2006
  - **Braunstein G.** Safety of testosterone treatment in postmenopausal women. Fertil Steril 88:1-17, 2007



### Mesa 3: Situaciones particulares en patología gonadal

*Sergio Aszpis, Susana Belli, Ester Pardes, Laura Schreier (en representación del Panel de Expertos)*

#### SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y ENFOQUE TERAPÉUTICO

##### Introducción:

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es uno de los trastornos endocrinos más comunes que afecta a las mujeres en edad reproductiva, involucrando entre el 6-10% de esta población en EE.UU. y con cifras variables de acuerdo a las distintas etnias y regiones geográficas <sup>(1)</sup>. Fue descrito en 1935 por Stein y Leventhal <sup>(2)</sup> como un cuadro que comprendía obesidad, amenorrea, hirsutismo/acné y ovarios poliquísticos. Pero desde entonces hasta la actualidad, su definición permanece controvertida <sup>(3)</sup>. Por tratarse de un síndrome, ello implica que no existe una etiología definida y tampoco una prueba diagnóstica única que pueda caracterizarlo. Además, habiendo otros cuadros con similares fenotipos, debe considerarse esencialmente como un diagnóstico de exclusión de otras patologías en las que predominan también la oligoanovulación y los signos clínicos de hiperandrogenismo. Asimismo, debe agregarse que a través del tiempo mucho se ha avanzado en su patogenia, postulándose diversas posibilidades: la teoría de la estrona, la anomalía central a nivel hipotálamo-hipofisario con un resultante exceso de LH, la disregulación de la secreción ovárica de andrógenos y la insulinoresistencia <sup>(4,5)</sup>. Su diagnóstico implica el seguimiento a largo plazo más allá del eje gonadal, por el potencial riesgo de dislipemia, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. Por otra parte, existen estudios que sugieren que la asociación de SOP e insulinoresistencia pueden tener una etiología multigénica <sup>(6)</sup>.

Nos abocaremos esencialmente a los criterios diagnósticos y luego abordaremos los lineamientos terapéuticos en el SOP.

##### Diagnóstico:

La evaluación de las pacientes debe incluir una

detallada historia clínica con los antecedentes personales relacionados con la menarca, ciclos menstruales, edad de aparición de la pubarca, signos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, alopecia androgénica), sobrepeso u obesidad. Interrogar sobre el momento de instalación del cuadro, que si bien es habitualmente perimenárquico, puede instalarse también pospuberal como resultado de modificadores ambientales como, por ej, el exceso de peso. Asimismo se debe interrogar sobre el antecedente personal del peso al nacer. Es muy importante la historia familiar de trastornos metabólicos y diabetes tipo2, así como el antecedente familiar de hiperplasia suprarrenal congénita. Al examen físico, se deben destacar: peso, índice de masa corporal, perímetro de cintura, tensión arterial, signos de hiperandrogenismo, acantosis nigricans y descartar estigmas de Cushing.

¿Cuáles son los Criterios Diagnósticos hasta el momento actual?. Existen dos definiciones vigentes:

**A)** En 1990, en un Consenso de Expertos el NIH <sup>(7)</sup> estableció que los criterios mayores en orden decreciente de importancia debían incluir:

- 1) hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia
- 2) oligo-anovulación
- 3) exclusión de otras patologías conocidas de exceso androgénico

**B)** En 2003, en Rotterdam <sup>(8)</sup> otro Consenso de Expertos apoyados por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana para Medicina Reproductiva estableció como criterios para la definición de SOP por lo menos dos de tres de las siguientes características:

- 1) oligo/anovulación
- 2) signos clínicos/bioquímicos de hiperandrogenismo

3) presencia de ovarios poliquísticos en la ecografía ginecológica y la exclusión de otras etiologías (hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, tumores secretantes de andrógenos, síndrome de Cushing).

Cabe destacar que, según se desprende de esta definición, si con 2/3 características se considera SOP, podría quedar fuera del síndrome la presencia de hiperandrogenismo.

Analizaremos los diversos componentes del síndrome de ovario poliquístico:

#### **A- Alteraciones del ciclo menstrual:**

Se han evidenciado alteraciones del ciclo menstrual (oligomenorrea-amenorrea-metrorragia disfuncionales, oligo/anovulación) en aproximadamente el 75% de las mujeres con SOP<sup>(3)</sup>. Asimismo existen datos que sugieren que un 20% de las mujeres con este cuadro tienen antecedentes de ciclos regulares.

#### **B- Hiperandrogenemia/hiperandrogenismo:**

##### *a) Hiperandrogenemia:*

Aproximadamente un 60-80% de las pacientes con SOP puede presentar niveles elevados de andrógenos circulantes<sup>(3)</sup>. Se ha encontrado que la testosterona (T) total tiene un valor limitado pues puede hallarse normal y sin embargo, ser la T libre o biodisponible la que se encuentre aumentada. La metodología recomendada para determinar la fracción libre/biodisponible es la que incluye la medición de SHBG para calcular la concentración de la hormona, empleando ensayos de alta calidad; la fracción así calculada está considerada como un marcador de hiperandrogenemia clínicamente sensible y de gran utilidad en estas pacientes<sup>(9)</sup>. Respecto de la determinación de androstenediona y de DHEAS plasmáticas, no está claro su valor diagnóstico, pero la medición de la primera puede incrementar en un 10% la identificación de hiperandrogenemia en las mujeres con SOP; asimismo aproximadamente en un 25% de estas pacientes está referido un aumento de DHEAS<sup>(3)</sup>.

En el estudio llevado a cabo por la Sociedad de Exceso Androgénico (AES)<sup>(3)</sup>, la recomendación es que la determinación de andrógenos circulantes, incluyendo T libre, debe ser utilizada como adyuvante para su diagnóstico, pero no como único criterio; ello se basa en que entre un 20 y un 40% de las mu-

jes con SOP pueden presentar niveles normales de andrógenos circulantes y que, además, debe tenerse en cuenta la variabilidad y la precisión de los métodos de laboratorio utilizados.

##### *b) Hiperandrogenismo:*

Las manifestaciones clínicas son: hirsutismo, acné y alopecia androgénica (como ya se mencionó), siendo el hirsutismo la más frecuente (60 %). Utilizando el score de Ferriman y Gallway, se ha considerado tradicionalmente como un valor patológico la cifra  $\geq 8$ . Pero deben tenerse en cuenta las diferencias étnicas/raciales así como también que si la evaluación del crecimiento de pelo terminal en una zona corporal determinada fuera importante aún con un valor del score inferior a 8, ello se consideraría igualmente anormal. La presencia de acné en el SOP está referida entre un 15 y un 25 % y la alopecia androgénica es un motivo de consulta menos frecuente<sup>(3)</sup>.

#### **C- Presencia de Ovarios Poliquísticos por Ecografía:**

Un 75 % de las pacientes con diagnóstico clínico de SOP presentan ovarios poliquísticos<sup>(3)</sup>, pero también pueden hallarse en un 20-30 % de la población general en edad reproductiva<sup>(10,15)</sup> y en otras patologías que cursan con anovulación. Hay autores que consideran que su ausencia no excluye el síndrome, así como su mera presencia no lo confirma<sup>(6)</sup>. El criterio diagnóstico actual por ecografía transvaginal requiere un volumen ovárico  $\geq 10 \text{ cm}^3$  y 12 o más folículos de 2-9 mm presentes al menos en un ovario<sup>(8)</sup>.

Otras características del SOP no incluidas en la definición, son: la anormalidad en la secreción gonadotrófica, la insulinoresistencia y la obesidad:

##### *a) Anormalidades en la secreción gonadotrófica.*

Clásicamente se han descrito niveles elevados de LH, una relación LH/FSH incrementada basalmente y con hiperrespuesta de LH al LHRH. El hallazgo de LH aumentada no está considerado actualmente como criterio diagnóstico. Ello se basa en el carácter pulsátil de la secreción gonadotrófica, la variación de dicha secreción a lo largo del ciclo menstrual y el escaso valor diagnóstico de una sola determinación<sup>(6)</sup>.

##### *b) Insulinoresistencia y Síndrome Metabólico.*

La prevalencia de insulinoresistencia en el SOP está

referida entre un 20 y un 40 %<sup>(10)</sup>. La obesidad, frecuente en el SOP, desenmascara y/o agrava dicha insulinoresistencia. La insulina estimula la secreción ovárica de andrógenos y disminuye la concentración de SHBG, por lo cual aumenta la fracción de T libre. Por otra parte, la hiperinsulinemia es un factor contribuyente mayor en el desarrollo del síndrome metabólico, actuando en forma sinérgica para incrementar el riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, aunque está referida una mayor incidencia de eventos cerebrovasculares, no se demostró hasta la fecha mayor número de eventos coronarios ni aparición más precoz de estos últimos<sup>(11)</sup>.

La prevalencia de síndrome metabólico en mujeres premenopáusicas con SOP es del 33-47 %<sup>(1)</sup>. La mayoría de las mujeres con SOP tienen presente por lo menos un componente del síndrome metabólico, siendo los más frecuentes la disminución de HDL y el aumento del perímetro de cintura. Las mujeres con SOP y síndrome metabólico presentan mayor frecuencia de acantosis nigricans, disminución de SHBG y mayor concentración de T, en comparación con aquellas sin síndrome metabólico. El 30-40 % de las mujeres con SOP presentan intolerancia a la glucosa y 7,5-10 % desarrollan diabetes tipo 2 luego de la 4ª década de la vida<sup>(1)</sup>.

El diagnóstico de SOP es dificultoso en la pubertad pues existen habitualmente ciclos anovulatorios en los primeros años posmenárquicos, pudiendo existir además insulinoresistencia e hiperinsulinemia compensadora y un cambio morfológico ovárico similar al de la anovulación de la adolescente<sup>(11,12)</sup>. Además, en la adolescencia son habituales las alteraciones menstruales, el acné y/o el aumento de vello que pueden retardar el diagnóstico de este síndrome. La pubarca prematura y el antecedente de bajo peso al nacer para la edad gestacional se correlacionan con mayor riesgo de desarrollar SOP pospuberal<sup>(11,12)</sup>.

c) *Obesidad*. La obesidad es predominantemente visceral, presente en por lo menos el 30 % de los casos, alcanzando el 75 % en algunos estudios<sup>(6)</sup>. Además del impacto metabólico, incide negativamente sobre el eje hipotálamo-hipofiso-ovarico, presentando las mujeres obesas con SOP mayor frecuencia de alteraciones menstruales, hiperandrogen-

nismo, trastornos en la fertilidad, menor respuesta a la inducción de ovulación y mayores complicaciones durante el embarazo, incluyendo la diabetes gestacional<sup>(10)</sup>.

Por todo lo expuesto y considerando que se trata de un trastorno esencialmente hiperandrogénico, proponemos continuar utilizando los siguientes Criterios Diagnósticos para definir SOP:

1- Presencia hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia

2- Alteraciones en el ritmo menstrual /oligoanovulación

3- Exclusión de otras patologías conocidas causales de exceso androgénico y alteraciones menstruales (hiperplasia adrenal congénita, tumores productores de andrógenos, síndrome de Cushing, hipotiroidismo, hiperprolactinemia)

La mera presencia de ovarios poliquísticos por ecografía transvaginal no avala el diagnóstico de SOP.

### ¿Cuáles son los datos necesarios en la historia clínica de una paciente con diagnóstico presuntivo de SOP?

- Edad de la pubarca
- Edad de la menarca
- Ritmo menstrual
- Peso (bajo peso al nacer- obesidad pospuberal)
- Antecedentes personales y familiares de diabetes, hipertensión, y dislipemia
- Signos de hiperandrogenismo (hirsutismo y acné): edad de comienzo, evolución.
- Hirsutismo: score de Ferriman y Gallway.
- Índice de Masa Corporal
- Perímetro de cintura
- Tensión arterial
- Acantosis Nigricans
- Y, desde ya, examen ginecológico y examen físico general.

### ¿Cuál es la evaluación diagnóstica de la paciente con sospecha de SOP?

En fase folicular temprana o en amenorrea\*, solicitar:

- Testosterona total
- SHBG y testosterona libre calculada
- 17-OH Progesterona\*\*

- DHEAS
- LH y FSH
- $\Delta 4$  Androstenediona
- TSH
- Prolactina

\* En oligomenorrea o amenorrea, solicitar concomitantemente la determinación de progesterona plasmática para asegurar que los valores correspondan a fase folicular

\*\* Para descartar hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa forma no clásica, solicitar 17-OHProgesterona basal y post-ACTH

Además, frente a la sospecha de síndrome de Cushing, solicitar Cortisol Libre Urinario.

Completar con el estudio metabólico:

- Glucemia-Insulinemia
- Colesterol total, HDL y LDL y Triglicéridos
- Transaminasas hepáticas
- Prueba de tolerancia oral a la glucosa (basal y 120min) en pacientes con sobrepeso, diabetes gestacional y/o historia familiar de diabetes tipo 2.

A nivel de imágenes, solicitar:

- Ecografía ginecológica (vía transvaginal)- a pesar de no considerarla como criterio diagnóstico, se debe solicitar en el estudio de las pacientes que consultan por hiperandrogenismo y/o alteraciones menstruales
- Ecografía hepática-en dislipemia, para detectar esteatosis hepática.

### Enfoque Terapéutico:

Si bien el tratamiento debe dirigirse al motivo de consulta, se considera que cuando existiera obesidad o sobrepeso, la primera línea de tratamiento debe basarse en la dieta y el ejercicio, así como en cambios en el estilo de vida. Reducciones pequeñas en el peso corporal (2-7%) se asocian con la disminución del nivel de andrógenos, mejoría en la función ovulatoria, disminución de la insulinoresistencia y de la progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes tipo 2<sup>(6)</sup>.

Respecto de las alteraciones en el ciclo menstrual, éstas pueden responder a la primera medida ya expuesta si hubiera obesidad. Si no se obtuviera respuesta, se pueden agregar agentes insulinosensibilizadores como la metformina, la cual posee, además, un efecto directo sobre la esteroideogénesis ovárica<sup>(1)</sup>. Puede contemplarse la utilización de anticonceptivos orales o el empleo de progestágenos en forma cíclica para prevenir la hiperplasia endometrial<sup>(6)</sup>.

bilizadores como la metformina, la cual posee, además, un efecto directo sobre la esteroideogénesis ovárica<sup>(1)</sup>. Puede contemplarse la utilización de anticonceptivos orales o el empleo de progestágenos en forma cíclica para prevenir la hiperplasia endometrial<sup>(6)</sup>.

En cuanto a las manifestaciones hiperandrogénicas, el tratamiento apunta a reducir los niveles de andrógenos, atenuar los efectos androgénicos y bloquear su acción en el tejido blanco, acompañado desde ya por medidas cosméticas. Los anticonceptivos orales han sido tradicionalmente utilizados en el SOP por su efecto supresor sobre LH y, por ende, sobre la secreción androgénica por la teca ovárica y además porque producen un aumento en la SHBG, disminuyendo la fracción libre de andrógenos. Pero se debe tener en cuenta, asimismo, que los anovulatorios orales además de estos efectos beneficiosos, poseen potenciales efectos adversos sobre la insulinoresistencia. Se pueden utilizar, también, los antiandrogénicos como la espironolactona, sola o en combinación con anovulatorios orales; el acetato de ciproterona o la drospirenona en forma de anticonceptivos orales, los cuales poseen ambos efectos (inhibitorios sobre el eje y bloqueantes de la acción androgénica). Se utilizan, también, otros agentes antiandrogénicos como la flutamida y el finasteride, con variado éxito terapéutico.

Las medidas tendientes a la normalización del peso corporal y a la mejoría de la insulinoresistencia, ejercen a su vez un efecto beneficioso sobre la ovulación y, en consecuencia, sobre la fertilidad. Si así no ocurriera o en el caso de mujeres delgadas, se puede recurrir a inductores de la ovulación como el citrato de clomifeno, solo o asociado a agentes insulinosensibilizadores como la metformina; de hecho, la metformina se ha constituido en los últimos años en una parte integral del tratamiento<sup>(13)</sup>. También se han propuesto inhibidores de la aromatasas (que probablemente pudieran reemplazar al clomifeno en un futuro). Para quienes no hubieren logrado ovulación, se puede recurrir al tratamiento con gonadotropinas, o al "drilling" ovárico. Si todo lo anterior fallara, la opción posterior es la fertilización "in vitro"<sup>(13)</sup>; desde ya, todo este enfoque debe ser manejado en el contexto de un centro de reproducción.

**Bibliografía:**

- 1) **Essah P, Wickham E, Westler J.** The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Clinical Obstet Gynecol* 50:205-225; 2007
- 2) **Stein I, Leventhal M.** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29:181-191; 1935
- 3) **Azziz R, Carmina E, Dewailly D y col.** Position Statement. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol*, 91:4237-4245; 2006
- 4) **Ehrmann D, Barnes R, Rosenfield R.** Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 16:322-353; 1995
- 5) **Dunaif A.** Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18:774-800; 1997
- 6) **Ehrmann D.** Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 352:1223-1236; 2005
- 7) **Zawadzki J, Dunaif A.** Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 377-384; 1992
- 8) The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and long-term health related risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19:41-47; 2004
- 9) **Rosner W, Anchus RJ, Azziz R y col.** Position Statement: Utility, limitations and pitfalls in measuring testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metabol* 92:405-413; 2007
- 10) **Eleni K, Tolis G, Franks S.** Revised diagnostic criteria and long-term health consequences. *Hormones (Athens)* 4:133-47; 2005
- 11) **Chang R, Coffler M.** Polycystic Ovary Syndrome: Early Detection in Adolescence. *Clin Obstet Gynecol*, Vol 50, Nº 1, 178-187, 2007
- 12) **Rosenfield R.** Clinical review: identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92:787-796; 2007
- 13) **Urman B, Yakin K.** Ovulatory disorders and infertility. *J Reprod Med* 51:267-84, 2006

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES  
SEXUALES SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN LA MUJER**

**Terapia hormonal de reemplazo  
en la posmenopausia**

Los estrógenos intervienen activamente en el *metabolismo lipídico* <sup>(1,2)</sup>, impactando en general, favorablemente sobre la pared arterial. Sus acciones pueden resumirse en los siguientes puntos:

- Estimulan la síntesis hepática de triglicéridos, aumentando la secreción de VLDL
- Estimulan la síntesis de receptores-LDL favoreciendo el catabolismo de IDL y LDL
- Inhiben la síntesis y actividad de lipasa hepática
- Estimulan la síntesis de apoAI, aumentando la concentración de HDL
- Inhiben la síntesis de lipoproteína-lipasa del tejido adiposo abdominal disminuyendo el depósito de triglicéridos en este tejido
- Inhiben la síntesis de apo(a) con lo cual disminuye la síntesis de Lp(a)
- Presentarían actividad antioxidante, disminuyendo la oxidación de las LDL en la pared arterial

Estudios observacionales y clínicos demostraron los efectos beneficiosos de la terapia hormonal de reemplazo, sobre el metabolismo lipídico-lipoproteico o sobre la pared vascular, adjudicado fundamentalmente a la acción estrogénica. Sin embargo, los grandes ensayos clínicos como el HERS y WHI <sup>(3)</sup> no evidenciaron reducción de los eventos cardiovasculares, como consecuencia del uso de la terapia hormonal de reemplazo. Actualmente, esta terapia se propone para mujeres con síntomas severos de menopausia y no con fines preventivos de enfermedad cardiovascular <sup>(4)</sup>.

Para la indicación de terapia hormonal de reemplazo se debe tener en cuenta como antecedente la presencia de hipertrigliceridemia, por el aumento de triglicéridos que producen los estrógenos administrados por vía oral. Una ventaja de la vía parenteral es que no eleva los triglicéridos plasmáticos y algunos investigadores sugieren que podría disminuirlos.

También, se ha observado que los estrógenos exógenos producen un aumento leve de la presión arterial y de riesgo de tromboembolismo venoso, así

como un aumento de PCR- hs, indicador de inflamación aguda <sup>(3)</sup>.

Los progestágenos se asocian a la terapia estrogénica para evitar la hiperplasia endometrial estrógeno-inducida. Sus efectos sobre el perfil lipídico y la pared arterial son menos conocidos. De todos los progestágenos utilizados hasta el momento, la progesterona natural sería la que produce menores efectos adversos sobre el metabolismo lipídico. Por su parte, los progestágenos sintéticos, con mayor actividad androgénica, pueden disminuir la concentración plasmática de HDL por aumentar la síntesis de la lipasa hepática, y reducir la síntesis de triglicéridos por un mecanismo que aún no está totalmente dilucidado <sup>(5)</sup>.

En relación al *sistema de hemostasia y fibrinolisis*, la terapia hormonal combinada de reemplazo produce modificaciones protrombóticas y antitrombóticas con un balance hacia un estado de hipercoagulabilidad. Los mecanismos no están aún bien dilucidados. Hay aumento de factores de coagulación (IX, FX, FXII y XIII), y de generación de trombina, descenso de antitrombina y proteína S. El factor VII de coagulación aumenta en la terapia con estrógenos solos pero no en la combinada, sugiriendo que los progestágenos atenuarían los mecanismos protrombóticos. Por otro lado, los mecanismos fibrinolíticos están incrementados y el fibrinógeno podría estar disminuido. Los cambios son mayores cuando la terapia se administra por vía oral que por vía transdérmica, ya que los tratamientos orales tienen un primer pasaje por el metabolismo hepático, donde se sintetizan diferentes componentes del sistema hemostático <sup>(5)</sup>.

### Anticonceptivos hormonales

El retraso de la edad reproductiva en las mujeres amplió el número de posibles usuarias de anticonceptivos hormonales. Las nuevas formulaciones de los anticonceptivos orales combinados, presentando baja dosis de estrógenos (<35 µg etinil estradiol) y de progestágenos, tienden a reducir el riesgo de tromboembolismo venoso y de enfermedad arterial.

Los efectos metabólicos con impacto cardiovascular son variables, dependiendo de la composición del anticonceptivo oral. Si bien la concentración de estrógeno que contienen es muy baja, la acción androgénica del componente progestágeno sería de-

terminante para inducir un perfil proaterotrombótico.

Los nuevos progestágenos de tercera generación como desogestrel o gestodeno han demostrado mayor riesgo de tromboembolismo venoso que los de segunda generación como levonorgestrel. Sin embargo, desogestrel tendría menor efecto androgénico en comparación a levonorgestrel sobre las lipoproteínas y SHBG.

El índice de masa corporal aumentado y la hipertensión constituyen factores de riesgo asociados en forma independiente a la acción de los anticonceptivos orales. Por lo tanto debe evaluarse especialmente la indicación de anticonceptivos orales y no recurrir a gestágenos de tercera generación en mujeres fumadoras, hipertensas, obesas o diabéticas, por el mayor riesgo de trombosis <sup>(6)</sup>.

De todas maneras, debe tenerse en cuenta que el riesgo cardiovascular es muy bajo, con una mortalidad de 2 a 3 casos en un millón, y la diferencia entre uno u otro preparado es de 1 caso por millón. El estudio de Salud de las Enfermeras, en EE.UU. reportó que no existe aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres no fumadoras usuarias de dosis bajas de contraceptivos orales, y una reciente revisión concluye que el riesgo con las nuevas preparaciones de anticonceptivos orales es bajo. El riesgo aumenta en mujeres mayores de 35 años y fumadoras.

La administración, aún por tiempo corto, de esteroides sexuales exógenos induce aumento de síntesis hepática de proteínas incluyendo factores de coagulación, por ese motivo, se debe tener en cuenta especialmente en mujeres con predisposición a la trombosis o disturbios hemostáticos. En la mayoría de las mujeres el uso de anticonceptivos orales eleva mínimamente la presión arterial, pero no es considerado clínicamente importante. En los casos con antecedentes de presión arterial aumentada, se deberá tener en cuenta el efecto hipertensivo como factor de riesgo de infarto de miocardio o ataque cerebral, especialmente cuando se asocia a migraña <sup>(7)</sup>.

El aumento de enfermedad coronaria y/o infarto de miocardio se observó con el uso de preparados con 50 µg de estrógenos, y no con las actuales dosis bajas. Asimismo, el riesgo de enfermedad cerebrovascular con dosis bajas de anticonceptivos orales, no demostró aumentos considerables tanto para la forma hemorrágica (RR: 1,14), como para la trombó-

tica (RR:1,18). Tampoco se encontraron diferencias con respecto a la vía de administración, transdérmica u oral.

### Andrógenos

Si bien el preciso rol de la T endógena en la mujer, sobre la aterosclerosis no está aclarado, la hiperandrogenemia se asocia con obesidad visceral, insulinoresistencia, disminución de HDL, incremento de TG y eventualmente de LDL y aumento de PAI-1.

La T exógena induce efectos beneficiosos como la disminución de Lp(a), fibrinógeno, insulina, leptina, y grasa visceral, mientras que a la vez promueve efectos deletéreos, disminuyendo HDL y el activador del plasminógeno-1 y facilitando la captación de lipoproteínas modificadas por los macrófagos. Por otro lado, estimula el eflujo de colesterol celular hacia las HDL, indicando un buen funcionamiento del transporte reverso del colesterol, por lo cual el descenso de HDL no necesariamente debe considerarse proaterogénico. Con respecto a la acción de la T sobre la reactividad vascular, mientras que dosis suprafisiológicas estimulan la vasorelajación, con dosis fisiológicas los resultados son controvertidos. Más allá de estas acciones, hasta el momento no se conoce claramente el efecto de T exógena sobre la morbi-mortalidad cardiovascular.

### Bibliografía

1. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 273:199-08; 1995
2. Berg G, Siseles N, González A y col. Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause: relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins. *Menopause* ;8(1):51-7; 2001
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
4. Reed S, Newton K, LaCroix A. Indications for hormone therapy: the post-women's health Initiative era. 2004 *Endocrinol Metab Clin N Am*, 33:691-715.
5. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M y col. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2006;13(4): 643-50
6. Martinez F, AVECILLA A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007 Jun;12(2): 97-106.
7. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology, ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions, *Obstet Gynecol* 107:1453-1472; 2006

---

### TERAPIA CON ESTEROIDES SEXUALES EN HOMBRES: IMPACTO METABÓLICO, CARDIOVASCULAR, ÓSEO Y COGNITIVO.

La terapia androgénica en el varón hipogonádico joven mejora su actividad sexual y calidad de vida. Además, incrementa la pilificación en áreas andrógeno-sensibles, aumenta la masa libre de grasa, la fuerza muscular y disminuye la masa grasa. En el añoso puede mejorar la libido y la disfunción eréctil y en forma dosis dependiente incrementa el nivel de hemoglobina. En cambio, no existen a la fecha estudios randomizados, placebo-controlados sobre los efectos de la androgenoterapia en hipogonádicos jóvenes, sobre la depresión, función cognitiva, fracturas, calidad de vida o efectos cardiovasculares.

#### Efectos de la androgenoterapia justificada:

##### - Efectos Metabólicos:

El hipoandrogenismo podría ser un marcador o indicador temprano útil para predecir los disturbios en el metabolismo de la glucosa e insulina <sup>(1)</sup>. En el hombre, los niveles de testosterona (T) frecuentemente tienen una correlación positiva con las concentraciones de HDL, así como existe una relación inversa con los valores plasmáticos de triglicéridos, colesterol total, LDL y apoproteína B. A su vez, la T

tiene una relación negativa con el índice de masa corporal, siendo la asociación más estrecha con la circunferencia de la cintura, la cantidad de grasa visceral, los niveles de leptina, insulina y ácidos grasos libres. De hecho, la obesidad en el varón se asocia con mayor nivel de insulina y menor nivel de T sérica (hipogonadismo relativo) en relación a los controles delgados <sup>(2)</sup>. De hecho, en los varones diabéticos, la obesidad se halla ligada a la hipotestosteronemia <sup>(3)</sup>.

Según el estudio poblacional de Tromsø <sup>(4)</sup>, los varones con obesidad abdominal más pronunciada presentan los menores niveles de T libre. Estas observaciones pueden explicar la mejoría de la insulino-sensibilidad y la reducción de la grasa visceral con la terapia hormonal en los pacientes de mediana edad.

Los varones diabéticos presentan valores menores de T que aquellos sin la enfermedad, e incluso se describe una relación inversa entre T y hemoglobina glicosilada.

Algunos autores proponen que los bajos niveles de T en el varón constituyen un componente del síndrome metabólico, caracterizado por obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, hipertensión arterial, aumento de triglicéridos, disminución de HDL, presencia de subfracciones de LDL pequeñas y densas con mayor potencial aterogénico, un estado proinflamatorio, procoagulatorio y antifibrinolítico, en el cual la insulinoresistencia es un componente crítico.

Recientemente, dada la frecuente asociación observada entre el hipogonadismo y el síndrome metabólico, se ha propuesto que cuando ambas situaciones están presentes se las debe considerar como una sola entidad específica. La hipoandrogenemia, frecuentemente no diagnosticada, podría ser un factor etiológico en el desarrollo del síndrome metabólico en el varón. La prevalencia de ambas patologías aumenta con la edad y es común asistir a varones en edad media o avanzada que presentan obesidad, disminución de andrógenos y síndrome metabólico. Estas condiciones elevan el riesgo cardiovascular y coronario, así como de la diabetes tipo 2. Este panel considera que en presencia de síntomas de deficiencia de andrógenos y en ausencia de contraindicaciones, los pacientes deben ser tratados con terapia de reemplazo hormonal <sup>(5)</sup>.

La T ejercería un rol protector sobre el desarrollo del síndrome metabólico y sus consecuencias, la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular en el varón añoso.

Por el contrario, valores normales de T y de SHBG en varones se observan independientemente asociados con mayor sensibilidad a la insulina y reducción del riesgo de síndrome metabólico.

En varones con diabetes mellitus e hipogonadismo, el volumen testicular y la concentración de LH se han hallado significativamente reducidos, sugiriendo el origen central del hipogonadismo, aunque también se ha observado que la insulinoresistencia se asocia con disminución de la secreción de T por parte de la célula de Leydig <sup>(6)</sup>.

La T a niveles fisiológicos presenta efectos inhibitorios sobre la acumulación lipídica en el tejido adiposo visceral y el depósito de la grasa abdominal. Esto sugiere que niveles fisiológicos de T mantienen normal la insulino-sensibilidad en el varón, efecto que se pierde a concentraciones sub o supra-fisiológicas.

Los niveles subfisiológicos de la hormona acarrearán un síndrome metabólico con insulinoresistencia y cambios de la composición corporal con aumento del porcentaje de masa grasa y disminución de masa magra, disminución de HDL, aumento de LDL y triglicéridos. Un síndrome semejante se puede comprobar con niveles supra-fisiológicos de la hormona. Fuera de la "ventana fisiológica" dicho esteroide puede provocar insulinoresistencia.

Diversos estudios han demostrado que el empleo de T genera un impacto favorable sobre la masa corporal, especialmente reduciendo la obesidad visceral <sup>(7)</sup> mejorando la secreción de insulina y su sensibilidad, así como sobre el perfil metabólico y la presión arterial, todos ellos parámetros que se encuentran alterados en el síndrome metabólico <sup>(8)</sup>. El empleo de T en estos casos no sólo interesa por su efecto benéfico sobre el hipogonadismo, sino por su capacidad de reducir o detener el avance del síndrome metabólico y de complicaciones urológicas asociadas a la diabetes como la vejiga neurogénica y la disfunción eréctil <sup>(9)</sup>.

*Como recomendación global, este panel considera necesario investigar la presencia de hipogonadismo en todos los varones con síndrome metabólico y diabetes mellitus y a la inversa, detectar el síndrome*



*metabólico en todos aquellos que presentan hipogonadismo.*

#### **- Efectos Cardiovasculares:**

Se ha reportado la deficiencia androgénica en varones con insuficiencia cardíaca crónica y su correlación positiva con el rendimiento del corazón y la capacidad de ejercicio, que mejoran con la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Ésta, también, reduce los niveles circulantes de citoquinas inflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , que se hallan elevadas y se relacionarían al deterioro clínico y a la disfunción endotelial en hipogonádicos coronarios. La determinación de la proteína C reactiva ultrasensible es el marcador clínico usual empleado para evaluar el grado del estado inflamatorio.

Por otra parte, se acepta que el entrenamiento físico puede incrementar la capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, para lo cual se requiere del efecto anabólico de la testosterona sobre el músculo.

En base a los escasos estudios publicados a la fecha, la sustitución con T en portadores de enfermedad coronaria sintomática parecería ser beneficiosa. La T puede mejorar los síntomas de la angina de pecho y la depresión del segmento ST postejercicio. O sea que, a la hormona le cabe, también, una propiedad vasoactiva directa con un efecto beneficioso agudo sobre la isquemia de miocardio inducida por el ejercicio en varones con probada enfermedad cardíaca coronaria. Así se explicaría el efecto cardioprotector del suplemento de T en varones hipogonádicos. Aunque la revisión de la literatura no demuestra una relación directa entre la T endógena y la enfermedad de la arteria coronaria, evidencias recientes apoyan un rol positivo de los andrógenos. Por otro lado, los pacientes hipogonádicos demuestran una alteración de la reactividad vascular, inclusive la vasodilatación endotelio-dependiente, por menor disponibilidad del óxido nítrico <sup>(10)</sup>. La T induce una vasodilatación directa por un mecanismo no genómico que involucra la función de canales iónicos de membrana <sup>(11)</sup>.

Estudios *in vitro* demuestran una acción antiaterogénica de la T. La T total se halla inversamente asociada a la presión arterial sistólica, y los varones hipertensos presentan los valores más bajos de T Total y libre. Epidemiológicamente, se constata una

relación inversa entre la T plasmática endógena en el añoso y la presencia de aterosclerosis aórtica y carotídea, como de enfermedad o eventos coronarios. Además, las investigaciones clínicas demuestran que la androgenoterapia aguda o crónica mejora la isquemia miocárdica y la performance cardíaca en varones eugonádicos con enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca crónica.

#### **- Efectos Hemostáticos:**

En el hombre, los niveles de T correlacionan positivamente con el principal estimulador de la fibrinólisis, el activador del plasminógeno tisular y frecuentemente, tiene una relación inversa con el fibrinógeno y la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) <sup>(12)</sup>. La mayoría de los estudios han revelado que en condiciones de hipogonadismo, en mayor o menor medida, se produce un estado antifibrinolítico que predispone a la trombosis. Adquiere importancia a este nivel la agregación plaquetaria debido a que determina trombogenicidad y por lo tanto, constituye otro índice de riesgo.

El abuso de esteroides anabólicos en fisiculturistas genera un estado protrombótico, lo cual parece reflejar que existe un umbral a partir del cual la actividad fibrinolítica es superada por los efectos protrombóticos plaquetarios.

El tromboxano A2 (Tx A2) es el principal metabolito del ácido araquidónico que deriva de las plaquetas. Es un potente vasoconstrictor y agente proagregante plaquetario implicado en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. Se observó que la T administrada a sujetos sanos induce un aumento de la densidad de receptores de Tx A2 en las plaquetas, mediado por mecanismos genómicos. Estos resultados podrían explicar el frecuente hallazgo de eventos cerebrovasculares prematuros y la trombosis coronaria en sujetos jóvenes que abusan de esteroides anabólicos.

En conclusión, el tratamiento con T se asocia a un aumento de la actividad fibrinolítica mediada por la disminución del PAI 1. Sin embargo, dicho efecto profibrinolítico se opone a los efectos proagregantes sobre las plaquetas que se observan con altas dosis de testosterona por aumento de la agregación plaquetaria secundaria al incremento de los receptores de Tx A2.

### - Efectos Óseos:

La T favorece el pico de masa ósea, estimula la formación e inhibe la resorción ósea a través de múltiples mecanismos que involucran al receptor androgénico y estrogénico. Por ello, se recomienda en el hipogonádico evaluar y controlar el esqueleto con una densitometría y un laboratorio mineral, ya que la androgenoterapia previene y mejora la posible osteopenia u osteoporosis que implican mayor riesgo de fractura y, por ende, morbimortalidad.

### - Efectos Cognitivos:

El bajo nivel de T se asoció con un bajo *score* en los tests de habilidad cognitiva y el posible desarrollo de enfermedad de Alzheimer. Se ha comprobado que el suplemento de T en varones hipogonádicos mejora los síntomas depresivos (fatiga, irritabilidad, disforia, pérdida de la libido) y en cambio, a dosis suprafisiológicas induce síntomas maníacos.

El rol fisiopatológico de la hormona en la depresión se infiere de su efecto organizacional y activacional sobre la morfología cerebral y citoarquitectura neuronal. La terapia androgénica mejora los aspectos positivos y reduce los negativos del humor. Los pacientes tratados refieren sensación de bienestar y mayor energía. También se le atribuye efectos sobre la capacidad visoespacial, el lenguaje y la memoria verbal <sup>(43)</sup>.

### Bibliografía:

1. **Laaksonen D, Niskanen L, Punnonen K y col.** Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 27:1036-1041, 2004
2. **Mohr B, Bhasin S, Link C y col.** The effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur J Endocrinol* 155: 443-452, 2006
3. **Kapoor D, Alkdred H, Clark S y col.** Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 30: 911-917, 2007
4. **Svartberg J, Schirmer H, Medbø A y col.** Reduced pulmonary function is associated with lower levels of endogenous total and free testosterone. The Tromsø study. *Eur J Epidemiol*; 22: 107-112, 2007
5. **Gould D, Kirby R, Amoroso P.** Hypoandrogen-metabolic syndrome: a potentially common and underdiagnosed condition in men. *Int J Clin Pract*; 61: 341-344, 2007
6. **Pitteloud N, Hardin M, Dwyer A y col.** Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2636-2641, 2005
7. **Schroeder E, Zheng L, Ong M y col.** Effects of androgen therapy on adipose tissue and metabolism in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4863-4872, 2004
8. **Kapoor D, Goodwin E, Channer K y col.** Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 154: 899-906, 2006
9. **Makhsida N, Shah J, Yan G y col.** Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol* 174: 827-834, 2005
10. **Bernini G, Versari D, Moretti A y col.** Vascular reactivity in congenital hypogonadal men before and after testosterone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1691-1697, 2006
11. **Jones R, Pugh P, Jones T y col.** The vasodilatory action of testosterone: a potassium-channel opening or a calcium antagonistic action? *Br J Pharmacol* 138: 733-744, 2003
12. **Muller M, van der Schouw Y, Thijssen J y col.** Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5076-5086; 2003
13. **Bhasin S, Cunningham G, Hayes F y col.** Androgen Deficiency Syndromes in Men Guideline Task Force. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1995-2010, 2006

---

### Protección ovárica en quimio y/o radioterapia

Como consecuencia de la mayor eficacia de los nuevos tratamientos quimioterápicos se ha incrementado la expectativa de vida de los pacientes ne-

oplásicos por lo que el objetivo actual es mantener una calidad de vida adecuada. El tratamiento de las neoplasias más comunes en la mujer joven, involucran la remoción de los órganos reproductivos o la utilización de drogas citotóxicas que pueden afectar temporaria o definitivamente la función reproductiva.

La esterilidad femenina secundaria a la destrucción folicular es una consecuencia desafortunada y a veces inevitable de los tratamientos antineoplásicos. Las mujeres están particularmente en riesgo frente a los tóxicos gonadales, a diferencia de los hombres, porque ellas nacen con una dotación definitiva e irremplazable de células germinales. Durante la pubertad, el proceso natural de selección reduce esta preciosa población original a menos de las tres cuarta parte, por lo que la cantidad de folículos disponibles en la edad adulta para la fertilización natural o asistida es ya significativamente menor. En las mujeres, la pérdida natural de células germinales lleva a una cuasi ausencia de éstas alrededor de la quinta década de la vida dando inicio a la menopausia. Por este motivo, la exposición de la mujer a agentes potencialmente tóxicos como las drogas antineoplásicas, los químicos industriales o aún el cigarrillo, pueden acelerar este proceso fisiológico de depleción folicular adelantando la edad de menopausia. Hay una correlación directa entre la edad de la paciente sometida a un tratamiento antineoplásico y la insuficiencia gonadal primaria, presumiblemente por la referida disminución de la reserva folicular. Por este motivo, la recuperación de los ciclos menstruales luego de un tratamiento antineoplásico no implica la indemnidad de la reserva folicular. Más aún, en las mujeres que recibieron tratamientos quimioterápicos en la infancia a pesar de presentar la menarca a la edad habitual, se observa una mayor incidencia de menopausia precoz, irregularidades menstruales y esterilidad que en la población general. Basados en estos datos es aconsejable que las mujeres en remisión de la neoplasia que recuperen los ciclos menstruales y buscan fertilidad, se embarquen entre los 6 y 12 meses posteriores al tratamiento para evitar la posible toxicidad de los oocitos en crecimiento pero antes de los 2 años, por el mayor riesgo de menopausia precoz.

Los agentes quimioterápicos pueden ser agrupados de acuerdo a su toxicidad potencial sobre el ovario en:

**1) Alta potencia:** ciclofosfamida, clorambucilo, melfalan, busulfan, mostaza nitrogenada y procarbina.

**2) Moderada potencia:** cisplatino y adriamicina

**3) Ligero potencial:** bleomicina, actinomicina D, vincristina, metrotexate y 5 fluoracilo.

Frecuentemente, se asocia más de un quimioterápico para incrementar su potencial citotóxico, ésto también aumenta su efecto sobre la gónada. Si bien, siempre se consideró que existía un daño dosis dependiente, estudios experimentales sugieren que la destrucción folicular es independiente de la dosis de las drogas alquilantes utilizadas. Las pacientes sometidas a trasplante de médula ósea que reciben altas dosis de quimioterápicos y radiación corporal total, tienen un riesgo estimado del 99% de falla ovárica precoz. La radioterapia que incluye las gónadas también se asocia a una elevada frecuencia de menopausia precoz si no se toman medidas de protección ovárica.

A pesar de que se desconocen los mecanismos exactos a través de los cuales los quimioterápicos producen el daño ovárico, se sabe que el efecto depende de la droga, de la dosis-intensidad, de la vía de administración (oral vs. intravenoso), de la enfermedad de base, de la edad de la paciente y de la fertilidad previa.

El tratamiento de la paciente neoplásica no es sólo tratar el cáncer sino ofrecerle una adecuada calidad de vida posterior. La paciente debe estar informada sobre los riesgos que sobre su fertilidad futura tiene el tratamiento propuesto y las posibilidades que existen para su preservación. El tratamiento de estas patologías pues, involucra a un equipo multidisciplinario en el que debe estar incluido el endocrinólogo <sup>(1)</sup>.

Este consenso tiene por objeto sistematizar y difundir para el endocrinólogo clínico, los tratamientos disponibles en nuestro país para preservar la función ovárica de las mujeres en edad reproductiva menores de 40 años, que van a ser sometidas a un tratamiento antineoplásico.

## Tratamiento médico

### 1.1 Tratamiento preventivo con análogos de GnRH

La posibilidad de administrar un tratamiento adyuvante que limite el daño de un tratamiento oncológico efectivo es por demás interesante. Ensayos de

laboratorio mostraron que el tratamiento con análogos de GnRH en ratas macho, parecía protegerlas del daño testicular inducido por la ciclofosfamida. Podría ser entonces que el descenso de las gonadotropinas que disminuyen la función gonadal protegería al ovario del efecto deletéreo de la quimioterapia. Sin embargo, la administración de anticonceptivos que también inhiben las gonadotropinas, no mostró ser efectiva. Además de la inhibición hipofisaria, estarían involucrados otros mecanismos de acción. Esto incluiría un efecto directo sobre los receptores ováricos para GnRH que a su vez, inhibiría la proliferación de las células de la granulosa disminuyendo la apoptosis. El hipoestrogenismo secundario causado por la interrupción de la actividad ovárica, podría inducir cambios en la circulación ovárica que contribuirían al efecto protector del análogo de GnRH.

En la revisión de la literatura internacional no hay publicaciones de grandes series con estudios randomizados, sólo estudios de cohorte, casos clínicos o pequeñas poblaciones no randomizadas.

Se sugiere: administrar análogos agonistas de GnRH de depósito: triptorelina o acetato de leuprolide 3,75µg, 7 a 10 días antes de comenzar la quimioterapia para evitar que el pico de estimulación del agonista coincida con la administración de la quimioterapia. Es deseable administrarlo en la fase lútea o durante la menstruación para evitar la fase de reclutamiento folicular activo. Si no fuese posible por las condiciones clínicas de la paciente esperar este tiempo, sugerimos administrar conjuntamente 500 mg de medroxiprogesterona de depósito IM antes de iniciar la quimioterapia. Una manera efectiva y segura de acelerar el descenso gonadotrófico, sería administrando análogos antagonistas de GnRH durante los 7 a 10 días iniciales aunque no existen por ahora publicaciones que hayan mostrado resultados con este tratamiento.

Las inyecciones del análogo se reiteraran cada 28 días, tantas veces como cursos de quimioterapia se administren. No es necesario aplicar el análogo durante la radioterapia porque es infectivo <sup>(2)</sup>.

Para evitar los síntomas derivados de la deprivación estrogénica (sofocos, insomnio artralgias, cambios de humor, sequedad vaginal) es conveniente administrar a la paciente terapia hormonal de reemplazo con estrógenos transdérmicos (17 β E2 en gel

o parches de 50ug semanales) y si tiene útero progesterona micronizada 200mg/día vía oral, mes por mes. Se sugiere evitar la vía oral por la intolerancia digestiva que con frecuencia se asocia al tratamiento citotóxico.

A los 30 días de concluido el tratamiento, sugerimos realizar la determinación de LH, FSH, E2 y ecografía ovárica transvaginal para evaluar el volumen ovárico, el número y tamaño de los folículos. La evaluación debe reiterarse cada 3 meses hasta que la paciente menstrúe; caso contrario sugerimos efectuar anualmente las determinaciones. Si hubiere disponibilidad, sería útil guardar suero en todas las extracciones para medir inhibina y hormona antimülleriana como probables marcadores de la reserva folicular.

Las publicaciones presentadas hasta el momento han sido realizadas en pequeños grupos de pacientes y comparadas contra grupos históricos. Dos estudios randomizados doble ciego en EE.UU. (Southwest Oncology Group ) y en Europa (The German Hodgkin's Lymphoma Study Group) están por completarse. La información obtenida estará basada entonces en evidencias clínicas.

En *conclusión* si bien no hay publicaciones que demuestren en forma incuestionable su eficacia, es un tratamiento sin efectos indeseables y accesible en todos los centros asistenciales por lo que recomendamos su implementación.

Las técnicas que vamos a describir a continuación requieren de una infraestructura de la que carecen los hospitales públicos y que sólo están al alcance de aquellos con cobertura de obras sociales, prepagos o que puedan enfrentar los gastos en forma privada. Debe tenerse presente que no todos los sistemas de cobertura cubren la fertilización asistida y los plazos son para los pacientes oncológicos particularmente cortos.

## 1.2 Criopreservación de embriones

Antes de iniciar la quimioterapia se realiza la estimulación ovárica, la fertilización *in vitro* y la preservación de embriones. Sin duda, es la opción más segura y con mayor probabilidad de éxito, pero tiene inconvenientes en su aplicación. La condición oncológica de las pacientes no siempre permite realizar la estimulación que incrementa la concentración de estrógenos y que podría agravar la evolu-

ción en los tumores estrógeno dependientes. Retrasa la iniciación del tratamiento quimioterápico por lo menos 6 semanas, tiempo necesario para la estimulación ovárica, la obtención de los folículos y la posterior fertilización *in vitro*. No es aplicable en adolescentes o en mujeres solteras sin pareja estable o que no acepten utilizar semen de donante.

En *conclusión*: Si se puede utilizar, es el método más eficiente y sobre el que hay mayor experiencia.

### 1.3 Criopreservación de oocitos

La criopreservación de oocitos es una opción para mujeres sin pareja o que por razones éticas o religiosas se oponen a congelar embriones. La paciente es, como en el caso anterior, sometida a una estimulación ovárica previa y se obtienen los folículos por vía laparoscópica. Por lo tanto, las objeciones respecto de la estimulación estrogénica y el retraso en iniciar el tratamiento son las mismas que en el caso anterior. Los oocitos sin fertilizar son congelados, son mucho más sensibles al daño del congelamiento y posterior descongelamiento que los embriones. La tasa de nacimientos publicada es baja y sólo debe realizarse en centros con un adecuado entrenamiento.

En *conclusión*: es un método experimental de limitada eficiencia que requiere de una compleja infraestructura.

### 1.4 Criopreservación de ovarios

Es una metodología en investigación. Se realiza una laparoscopia previa al inicio de la quimioterapia, se extrae un ovario y se congela la corteza. Se lo ha reimplantado *in situ*, ectópicamente (brazo, pared abdominal) y también se han realizado xenotransplantes en ratón con estimulación posterior. Este procedimiento es más cómodo porque se tiene un acceso directo al tejido ovárico estimulado, pero se corre el riesgo de transmitir zoonosis o inyectar patógenos animales.

Entre las ventajas de este procedimiento están los centenares de folículos criopreservados sin necesidad de estimulación previa y por lo tanto de retrasar el tratamiento oncológico. Sin embargo, los procedimientos de congelamiento y descongelamiento ocasionan una significativa pérdida folicular. Se desconoce hasta el momento cuán eficientemente y por cuánto tiempo va a funcionar un ovario congelado.

Se han publicado 2 nacimientos (uno con ICSI), una de las pacientes presentó una falla ovárica posterior.

Entre las desventajas de este procedimiento se cuenta, la necesidad de una adecuada infraestructura para preservar el material probablemente por años. Además, se debe tener la certeza absoluta de que no existe infiltración tumoral del ovario para no reintroducir la enfermedad en una paciente en remisión.

En *conclusión*: es un método experimental pero promisorio, que requiere de una compleja infraestructura y personal experimentado.

## Radioprotección ovárica

### 2.1 Transposición quirúrgica de los ovarios

El ADN de los folículos ováricos es extremadamente vulnerable al efecto de la radiación ionizante, provocando reducción de la reserva folicular y atrofia ovárica. Uno a 2 meses después de la radiación hay incremento progresivo de FSH y LH secundarios a la caída del estradiol. La severidad y la duración del daño ovárico están relacionadas directamente con la edad de la paciente y la dosis de radiación recibida. Se considera que el valor de corte para la dosis de radiación sería de 300cGy. Por debajo de esta dosis, entre el 11-13% de las pacientes experimenta fallo ovárico versus el 60-63% por encima de ese valor de corte<sup>(3)</sup>. La asociación con quimioterapia incrementa el riesgo de fallo ovárico precoz. La transposición de los ovarios tiene por objeto excluirlos del campo radiante, disminuyendo entre un 5 a un 10% la dosis de radiación recibida por las gónadas. En el curso de una laparotomía para estadificación, biopsia ganglionar o durante la histerectomía por carcinoma de cuello, los ovarios se movilizan lateralmente preservando la vascularización por encima de la cresta ilíaca a la gotera paracólica. En caso contrario, el procedimiento se realiza por laparoscopia.

La transposición debe realizarse inmediatamente antes de la radioterapia porque los ovarios pueden migrar a su posición original. En pacientes con transposición, el fallo ovárico puede presentarse por compromiso vascular posquirúrgico o porque no fueron excluidos adecuadamente del campo irradiado. La eficiencia del procedimiento a juzgar por la preservación de los ciclos menstruales, es de aproximadamente el 50 %.

La transposición de ovarios no está indicada en pacientes de más de 40 años que biológicamente tienen menor potencial fértil y cuando la cirugía sólo precipitaría la menopausia precoz. Otra complicación, además de la insuficiencia ovárica, es el desarrollo de quistes por lo que se aconseja un seguimiento periódico con imágenes. La transposición no aumenta el riesgo de metástasis. Se han comunicado embarazos en pacientes con transposición ovárica.

En *conclusión*, la transposición ovárica laparoscópica o por laparotomía, es un procedimiento accesible, relativamente simple, mínimamente invasivo y efectivo que debe ofrecerse a toda mujer antes de la radiación pelviana <sup>(4)</sup>.

#### **Protección ovárica en quimio y/o radioterapia: consideraciones finales**

- El cáncer y los tratamientos varían en su potencial de causar infertilidad. Factores individuales como edad, patología de base, tipo de tratamiento, dosis y fertilidad previa deben ser evaluadas en el momento de aconsejar sobre el riesgo en la fertilidad.

- En los pacientes interesados en su fertilidad deben considerarse rápidamente las opciones para maximizar el éxito del procedimiento. La discusión con especialistas en reproducción y la revisión de la información disponible deben ser ofrecidas para facilitar la toma de la decisión y planear el tratamiento.

- El congelamiento de embriones es el método con mayor probabilidad de éxito.

- La transposición de ovarios previo a la radiación puede preservar la fertilidad en pacientes sometidas a radioterapia.

- El resto de los procedimientos (criopreserva-

ción de ovarios y de oocitos, análogos del GnRH) están en etapa de investigación.

- Si bien la información es limitada, parecería no haber incremento del riesgo de recidiva de la enfermedad neoplásica con la mayoría de los métodos de preservación de la fertilidad ni con el embarazo, aún en tumores estrógeno-dependientes.

- Fuera de los síndromes hereditarios y de la exposición in útero a la quimioterapia, no existen evidencias de un riesgo aumentado de cáncer o de anomalías congénitas en la descendencia de las pacientes con historia de cáncer, tratamiento antineoplásico o por tratamientos para incrementar la fertilidad.

- La infertilidad secundaria al tratamiento antineoplásico puede asociarse a un distress psicosocial y el consejo temprano puede beneficiar al paciente.

#### **Bibliografía:**

- 1) **Lee S, Schover L, Partridge A.** American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *J Clin Oncol* 24:2917-2931; 2006
- 2) **Ataya K, Pydyn E, Ramahi-Ataya A.** Is radiation-induced ovarian failure in rhesus monkeys preventable by luteinizing hormone-releasing hormone agonists?. Preliminary observations. *J Clin Endocrinol Metab* 80:790-5; 1995
- 3) **Falcone T, Attaran M, Bedaiwy M.** Ovarian function preservation in the cancer patient. *Fertil Steril* 81:243-57; 2004
- 4) **Marhhom E, Cohen I.** Fertility preservation options for women with malignancies. *Obstet Gynecol Surv* 62:58-72, 2007