

XVII CURSO INTENSIVO DE FORMACIÓN CONTINUADA
ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y
REPRODUCCIÓN HUMANA

Directores:
A. Cabero Roura
J. Calaf Alsina
J.M. Laila Vicens

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra

© 2009 Laboratorios Menarini

2009 Ergon
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)
Pza. Josep Pallach 12. 08035 Barcelona

ISBN: ???

Depósito Legal: ???

Autores

LLUÍS BASSAS ARNAU

*Laboratorio de Seminología y Embriología,
Fundació Puigvert, Barcelona.*

FRANCESC BARÓ I MARINÉ

*Médico adjunto. Responsable de la Unidad de Menopausia
Servicio de Obstetricia y Ginecología del
Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron.
Profesor Asociado Cátedra de Ginecología y Obstetricia.
Universidad Autónoma de Barcelona.*

JOSE RAMÓN BORDÁS SERRAT

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

JUSTO CALLEJO OLMOS

*Jefe Clínico y Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología.
Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Sant Joan de
Dèu. Facultad de Medicina. Universitat de Barcelona.*

VICTORIA CUSÍ

*Coordinadora del Servei Anatomia Patològica
Hospital Universitari Sant Joan de Deu
Esplugues de Llobregat (Barcelona).*

ANA CHUECA

*Ginecòlogo Adjunto
Servicio de Medicina de la Reproducción.
Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción.
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.*

J.J. ESPINÓS

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau- Fundació Puigvert
Universitat Autònoma de Barcelona.*

JUAN JOSÉ ESPINÓS

*Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

JUAN FONTES

*Facultativo Especialista de Area
Unidad de Reproducción Humana
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.*

LAURA GARCÍA DE MIGUEL

*Médico Residente Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Sant Joan de Déu.
Esplugues de Llobregat (Barcelona).*

ISABEL GARCÍA-PENCHE

*Médico Adjunto. Hospital Sant Joan de Déu
Esplugues de Llobregat (Barcelona).*

JOSÉ MARÍA GRIS MARTÍNEZ

*Unidad de Reproducción Asistida
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron
Barcelona.*

MISERICORDIA GUINOT GASULL

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

JULIO HERRERO

*Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.
Barcelona.*

CRISTINA SALVADOR ALARCÓN

*Médico Adjunto Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Unidad de Reproducción Humana.
Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Barcelona.*

ROSA TUR

*Jefe del Área de Endocrinología de la Reproducción
Servicio de Medicina de la Reproducción. Departamento de
Obstetricia, Ginecología y Reproducción.
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.*

P. PARES

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

S. PEÓN

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

A. POLO

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau- Fundació Puigvert
Universitat Autònoma de Barcelona.*

C. SALVADOR ALARCÓN

Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Barcelona.

MIRIAM REIG JORGE

Médico Residente Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Sant Joan de Déu.

Esplugues de Llobregat (Barcelona).

M.J. SAIZ ESLAVA

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau- Fundació Puigvert

Universitat Autònoma de Barcelona.

PEDRO VISCASILLAS MOLINS

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Sumario

Introducción

<i>L. Cabero Roura</i>	1
------------------------------	---

BASES FISIOLÓGICAS DE LA REPRODUCCIÓN

Coordinadores: Prof. J. Calaf y Prof. A. Cabero

Embriología del desarrollo gonadal y genital y su patología

<i>V. Cusí</i>	3
----------------------	---

Control central de la reproducción. Pubertad

<i>C. Salvador</i>	9
--------------------------	---

El endometrio como órgano efector y su valoración

<i>J.M. Gris</i>	15
------------------------	----

PATOLOGÍA DEL CICLO MENSTRUAL

Coordinador: Dr. J.J. Espinós

Estudio general de las amenorreas

<i>R. Tur, A. Chueca, C. Salvador, J. Fontes</i>	21
--	----

Amenorrea de causa hipotálamo-hipofisaria

<i>J.J. Espinós</i>	31
---------------------------	----

Síndrome de ovarios poliquísticos y resistencia insulínica

<i>A. Polo, J.J. Espinós</i>	39
------------------------------------	----

Fallo ovárico precoz. Patogénesis, diagnóstico y tratamiento

<i>A. Robles, M.A. Checa</i>	47
------------------------------------	----

El síndrome metabólico en el síndrome de ovarios poliquísticos

<i>J.J. Espinós</i>	51
---------------------------	----

FERTILIDAD

Coordinadores: Dr. J. Callejo y Dr. P. Viscasillas

Exploración de la pareja estéril

<i>S. Peón</i>	63
----------------------	----

Papel actual de la cirugía en el tratamiento de la esterilidad	
<i>P. Viscasillas</i>	71
Inseminaciones artificiales	
<i>J.R. Bordás</i>	79
FIV para el ginecólogo clínico	
<i>J. Herrero</i>	87
El laboratorio de reproducción asistida	
<i>L. Bassas</i>	93
Indicaciones y programas de ovodonación	
<i>P. Parés</i>	99
Paciente con deseo gestacional	
<i>J.M. Gris</i>	105
Preservación de la fertilidad	
<i>J. Callejo Olmos, M. Reig Jorge, L. García de Miguel</i>	107

ANTICONCEPCIÓN Y ENFERMEDADES HORMONO-DEPENDIENTES

Coordinadores: Prof. J. Calaf y Dr. J. Herrero

DIU inerte y medicado	
<i>J. Herrero</i>	113
Enfoque actual de la endometriosis. Introducción y planteamiento	
<i>M.J. Sáiz</i>	117

POSTMENOPAUSIA

Coordinadores: Dra. M. Guinot, Dr. F. Baró

Menopausia: concepto, fisiopatología y sintomatología	
<i>M. Manubens Grau</i>	125
Factores de riesgo y osteoporosis: diagnóstico y tratamiento	
<i>F. Baró</i>	131
TH: indicaciones actuales y formas de administración	
<i>M. Guinot Gasull</i>	143
Tratamientos no hormonales y locales	
<i>I. García-Penche</i>	149

Introducción

Como cada año, las Universidades Autónoma de Bellaterra y de Barcelona organizan conjuntamente un Curso de Actualización que forma parte de un programa de formación médica continuada, y que tiene como objetivo el mantenimiento de la competencia de los profesionales en los distintos ámbitos estudiados. Este programa se inició en el año 1993 y consta de tres cursos, dedicados a las tres ramas más significativas de nuestra especialidad (Medicina Materno-Fetal, Ginecología General y Oncología Ginecológica, y Medicina de la Reproducción) y, con éste, ya se han completado 6 ediciones del mismo, con 17 cursos organizados. Esta iniciativa ha tenido un gran éxito de afluencia de estudiantes (más de 1900 alumnos), y han participado más de 170 profesores, procedentes no tan sólo de las dos universidades organizadoras, sino de otras tanto españolas como del ámbito internacional.

En los ambientes tanto docentes como clínicos se conoce a la iniciativa como Los Cursos de Lloret puesto que, desde su inicio, se han organizado en esta bonita ciudad de la Costa Brava, y con una metodología peculiar, en régimen de internado durante cinco días, y con un tiempo lectivo superior a las 8 horas diarias. Es un curso intensivo pero provechoso, en donde además de tener opción de aprender, se puede tener un contacto muy interactivo con el profesorado así como con el resto de alumnos procedentes de la mayoría de las distintas zonas del Estado.

En esta ocasión se desarrolla el campo de la Medicina de la Reproducción, incluyendo además, los avances más significativos en el campo de la contracepción

y la fertilización in vitro. Es cierto que es una temática que se ha tratado en diversos foros, pero no es menos cierto que la capacidad interactiva y de discusión entre los participantes así como entre profesores y alumnos, abre unas perspectivas poco habituales en cursos de este tipo, en el que además se organizan una serie de sesiones sobre casos clínicos de muy acuciante actualidad.

Se presentan los escritos que son la base de las lecciones dadas por el profesorado y que constituyen una revisión ponderada y matizada del conocimiento actual sobre los distintos temas desarrollados.

Quisiera agradecer al profesorado por su inestimable ayuda en la realización del curso, así como a los Directores del mismo, que a parte de diseñar el contenido doctrinal son los conductores de la interactividad entre alumnos y profesores.

Además, quiero agradecer la colaboración desinteresada de los Laboratorios Menarini que desde hace años nos ayudan en la organización y desarrollo de los Cursos de Lloret, haciendo gala de su gran interés por los aspectos relacionados con la formación continuada de los profesionales, cosa que les valida como una entidad con fines docentes de excelencia.

Por último, agradecer la Ediciones Ergón su maestría y buen hacer en la edición de este libro, hecho habitual en su labor.

Prof. L. Cabero Roura
Director del Programa
Barcelona, diciembre del 2009

Embriología del desarrollo gonadal y genital y su patología

V. Cusí

INTRODUCCIÓN

El tracto reproductivo consta de las gónadas (testículos y ovarios), del sistema de conductos reproductores y de los genitales externos. Su desarrollo comienza con la aparición de las células germinales en el epiblasto proximal (ectodermo embrionario) en la semana 4^a-5^a después de la fertilización. Estas células migran a la cresta urogenital donde empezarán a formarse las gónadas alrededor de la 7^a-8^a semana después de la concepción. La gónada en diferenciación emite señales moleculares que dirigen el desarrollo, adecuado al sexo, del sistema de conductos, de la producción de hormonas específicas de sexo y de la diferenciación de los genitales externos.

El desarrollo del tracto urinario y de los tractos reproductores se halla estrechamente relacionado embriológico y anatómicamente. Las crestas urogenitales aparecen a cada lado de la aorta a partir del mesodermo intermedio hacia la semana 4^a-5^a post concepción. Contienen el mesonefros, que constituye el riñón transitorio embrionario, regresa casi por completo en las mujeres y en el varón dan lugar al sistema de conductos genitales, y el paramesonefros, que regresa en el varón y da lugar al sistema de conductos genitales femenino.

DETERMINACIÓN DEL SEXO Y DESARROLLO GONADAL

Determinación del sexo genético (cromosómico). Se determina en el momento de la fecundación cuando los individuos se diferencian según sus cromosomas: varones XY y mujeres XX. Las anomalías en el sexo

cromosómico incluyen la monosomía X (síndrome de Turner) y los varones XXY (síndrome de Klinefelter).

Determinación del sexo gonadal. Se refiere a la diferenciación de las gónadas en testículos u ovarios. Antes de la semana 7 las gónadas de los embriones XX y XY son idénticas y se denominan gónadas indiferenciadas. Esta diferenciación viene determinada principalmente por la presencia de la región determinante sexual en el gen Y (SRY) que sólo se encuentra en el cromosoma Y, y dirige la diferenciación gonadal. En ausencia de SRY hay diferenciación sexual femenina, aunque para que sea completa se necesitan señales moleculares adicionales.

Fenotipo sexual. Diferenciación del sistema de conductos y de los genitales externos. En los varones se halla regido por varias señales moleculares incluyendo la hormona antimülleriana/sustancia inhibidora mülleriana (AMH/MYS) y la producción de andrógenos por las gónadas. El desarrollo ductal de los genitales femeninos no depende de la hormona ovárica y tiene lugar incluso en ausencia de ovarios. La pérdida de un cromosoma X no afecta a la migración de células primordiales, pero se necesitan dos cromosomas X para un completo desarrollo del ovario.

Sexo adoptado o asignado. Puede ser distinto del genético, del gonadal, o del fenotipo presente al nacimiento.

Desarrollo de la gónada indiferente

La gónada indiferente deriva del mesotelio que alinea la pared abdominal posterior, del mesénquima subyacente y de las células primordiales germinales y en ella se distinguen tres tipos de células:

Las células primordiales germinales (PGC) migran a la cresta genital desde la vesícula vitelina.

- Las células primordiales germinales humanas se forman en el epiblasto embrionario a partir de una población de células que tiene la capacidad de diferenciarse en otras líneas celulares y no están predeterminadas a ser células germinales. Aparecen en la pared posterior de la vesícula vitelina y migran a través del intestino posterior y del mesenterio dorsal hasta llegar a la región de las crestas genitales mediante un movimiento ameboideo en respuesta a un sustrato permisivo de la matriz extracelular.
- Conforme se aproximan a las crestas genitales al final de la 5ª semana pueden verse influidas por factores quimiotácticos.
- Algunas células germinales primordiales siguen vías migratorias inadecuadas que las llevan a instalarse en localizaciones extragonadales donde se desarrollan como ovogonias sea cual sea su genotipo y después degeneran. En algunos casos persisten en localizaciones ectópicas y dan lugar a teratomas. Las células de soporte derivadas del epitelio celómico se diferencian en células de Sertoli en el varón y células de la granulosa en la mujer.

Las células precursoras esteroideogénicas derivadas del epitelio celómico y posiblemente de células que migran desde el mesonefros darán lugar a las células de Leydig en el varón y células de la teca en la mujer.

Hay otras células somáticas que darán lugar a células estromales de diversos tipos, entre ellos las células mioides peritubulares en el varón y a células vasculares.

Genes necesarios para el desarrollo gonadal. Hay varios genes que se expresan en células precursoras indiferentes y que son críticos para el desarrollo gonadal normal. Incluyen:

- WT-1 (factor de transcripción) que se expresa en todo el mesodermo intermedio y es fundamental en el desarrollo inicial del riñón.
- SF1 (receptor nuclear que regula los niveles de expresión de varios genes involucrados en la esteroidogénesis).
- LHX-9 (proteína homeobox Lim). Su ausencia impide la formación de los riñones y las gónadas.
- GATA4 (factor de transcripción que regula los niveles de expresión de varios genes involucrados en

la regresión mülleriana y en la producción de andrógenos), EMX2 (gen homeobox).

- M33 (involucrado en la organización de la estructura cromatínica).

Se cree que WT1 y LHX9 son necesarios para la expresión de SF1 en la gónada indiferenciada. La ausencia de cualquiera de ellos provoca un fallo en el desarrollo normal de las gónadas en el ratón. Mutaciones en algunos de estos genes provocan trastornos genéticos conocidos que dan como resultado estados intersexuales.

Fenotipo macroscópico: en la semana 7

En los varones los transcritos del gen SRY se detectan en la cresta genital cuando empieza la diferenciación del testículo. Ni la expresión del gen ni la posterior diferenciación del testículo dependen de la presencia de células germinales. Los genes determinantes del sexo actúan sobre la porción somática del testículo, no sobre las células germinales.

El desarrollo de los testículos a partir de la gónada indiferenciada se inicia por la expresión del factor de transcripción SRY en las células de apoyo. SRY induce la expresión de otros genes, incluyendo SOX9 que son necesarios para la diferenciación de las células de Sertoli y el fenotipo masculino. Los cordones sexuales primarios se condensan y extienden hacia la médula, donde se ramifican y anastomosan para formar la rete testis. Las células germinales forman cordones alineados por células de Sertoli y rodeados por células mioides (migradas desde la región mesoneférica en respuesta a una señal dependiente de SRY). La conexión de los cordones sexuales (cordones seminíferos) con el epitelio de superficie se pierde cuando se desarrolla la cápsula fibrosa (túnica albugínea). Estas características morfológicas ayudan a distinguir el testículo del ovario hacia las 8-9 semanas. El testículo se separa del mesonefros en degeneración y queda suspendido de su propio meso (mesorquio). Los cordones seminíferos se convierten en túbulos seminíferos, túbuli recti y rete testis.

Las células intersticiales (de Leydig) se forman a partir del mesénquima. Hacia la 8ª semana se producen andrógenos (testosterona y androstenediona) por la acción de la hCG sobre las células de Leydig. Las células sustentaculares (de Sertoli) derivadas del epitelio de superficie producen la glicoproteína masculina sustancia inhibidora mülleriana (AMH/MIS) que

suprime el desarrollo de los conductos paramesonéfricos (müllerianos). Las células PGC, ahora determinadas a convertirse en espermatogonias, detienen su proliferación y entran en paro mitótico (G0 del ciclo celular inducido por células somáticas, posiblemente células de Sertoli). No entrarán en meiosis hasta la pubertad. La rete testis se une a los conductillos eferentes derivados de los túbulos mesonefricos para formar los ductulos eferentes conectados con el mesonefros, que se convertirán en el conducto epididimario.

En resumen, debemos tener en cuenta que:

- El desarrollo de los rasgos de fenotipo masculino requiere la acción de sustancias producidas por los testículos.
- El fenotipo femenino se produce por la ausencia de dichas influencias testiculares o por la incapacidad de responder a ellas.
- Es el cromosoma Y el que determina la diferenciación entre varones y mujeres.

Factores candidatos de determinación testicular

Se han considerado diferentes genes candidatos. En primer lugar se consideró el antígeno H-Y (de histocompatibilidad menor presente en las células de los varones pero no de las mujeres) en el brazo largo del Y en mamíferos. Hay una cepa de ratones (Sxr) que produce varones sin este antígeno, que presentan una trasposición de una región del cromosoma Y en el X, pero que no incluye el locus que codifica el antígeno H-Y. Se han observado seres humanos XX con fenotipo masculino que carecen de material genético para H-Y.

En segundo lugar se consideró el gen del „zinc finger“ ZFY. Se ha encontrado en varones XX y en los ratones que perdieron pequeños fragmentos de cromosomas X e Y durante el entrecruzamiento de la meiosis. No se ha encontrado en mujeres XY. Algunos varones XX carecen de este gen, y no se ha observado correspondencia entre su presencia o su ausencia en algunos casos de anomalías poco frecuentes de la diferenciación sexual.

Más recientemente se ha considerado el SRY (derivado del factor de transcripción Sox-3) en el brazo corto del Y. Codifica una proteína no histona con un ligando de ADN secuencia de alta movilidad. Se ha detectado en muchos casos de inversión del sexo. Se han observado ratones transgénicos XX a los que se insertó un fragmento del Y que contiene este gen que

han adoptado fenotipo masculino con testes normales y comportamiento masculino.

Diferenciación testicular

La diferenciación inicial del testículo depende del mesonefros (posiblemente WT-1). En ausencia de mesonefros los cordones testiculares se diferencian mal.

Las crestas genitales aparecen a mediados de la 5ª semana. A finales de la 6ª semana el testículo muestra ya signos de diferenciación: los cordones sexuales se separan del epitelio celómico por una densa capa de tejido conjuntivo (albugínea). Se cree que las células de los cordones sexuales primitivos son las precursoras de las células de Sertoli. Las zonas más externas de los cordones sexuales testiculares formarán los túbulos seminíferos y las más internas la rete testis. Las células de Leydig aparecen a la 8ª semana y comienzan la secreción de hormonas androgénicas (testosterona y androstenodiona). La diferenciación del sistema de conductos genitales masculinos y de los genitales externos depende de las hormonas secretadas por el testículo fetal. Las células de Leydig fetales secretan sus productos en el momento en que se produce la diferenciación de los conductos genitales sensibles a su acción, entre las 9 y 14 semanas. Después de la semana 17-18 involucionan gradualmente y no aparecen de nuevo hasta la pubertad, momento en que estimulan la espermatogénesis.

A las 8 semanas las células de Sertoli producen la sustancia antimülleriana que causa la degeneración de los precursores de los conductos genitales femeninos.

Diferenciación de los ovarios

En las mujeres la expresión de DAX-1 en ausencia de la influencia de SRY suprime la formación de las estructuras testiculares y permite que las gónadas se desarrollen como ovarios. A diferencia del caso de los testículos la presencia de células germinales viables resulta esencial para la diferenciación ovárica, de forma que si éstas no llegan a las crestas genitales o si son anómalas (por ejemplo XO) y degeneran, la gónada involuciona y se producen cintillas ováricas (ovarios vestigiales). La diferenciación del ovario a partir de la gónada indiferenciada es más lenta que la del testículo y hasta la semana 10 no se puede observar una estructura histológica definitiva de ovario. Para este desarrollo del ovario es crítica la expresión de genes del cromoso-

ma X (DAX1) y genes autosómicos (WNT4). Este último se expresa inicialmente en la gónada indiferenciada de ambos sexos, pero luego es reprimida en la gónada masculina. El ovario de ratón, se desarrollará como testículo en ausencia de expresión de WNT4, implicando a éste como un gen supresor testicular en el ovario.

Los cordones sexuales del ovario se extienden a la médula para formar la rete ovario primitiva, que degenerará. Los cordones sexuales secundarios, que penetran desde el epitelio de superficie en el mesénquima subyacente, aumentan de tamaño a medida que se les incorporan células primordiales germinales (PGCs). A las 16 semanas los cordones se rompen en grupos aislados de células, con conexiones intercelulares persistentes hasta que ovogonias (células germinales primordiales) individuales se rodean de células de la granulosa (derivadas de los cordones sexuales) para formar folículos primordiales. La proliferación activa de la ovogonia continúa durante toda la vida fetal. En un momento determinado, la ovogonia expresa los genes necesarios para la meiosis (Scp3) y entra en la primera profase de la primera división meiótica, deteniéndose en el diploteno. Las ovogonias meióticas se denominan ovocitos, se asocian a células foliculares y forman los folículos primordiales. El bloqueo de la meiosis dura hasta la pubertad y en los ovocitos concretos se elimina unos días antes de la ovulación. El mantenimiento del bloqueo meiótico depende de la presencia de una proteína G específica, Gs, y de su receptor, GPR3, dentro del ovocito. Para una correcta formación del folículo es necesario que se establezcan conexiones intercelulares y señalización celular entre la ovogonia y las células de la granulosa que la rodean. El factor de transcripción FIGa producido en la ovogonia es crucial para la formación del folículo primario. Para la maduración de las células de la granulosa y el desarrollo posterior de los folículos primarios es crucial el factor de crecimiento GDF9 (factor de crecimiento y diferenciación 9) producido por la ovogonia. Hacia el final de la gestación no se producen ovogonias adicionales y muchas empezarán a degenerar probablemente siguiendo vías apoptóticas incluso antes del nacimiento, dejando unos 0,5 a 1 millón de ovocitos por ovario. A medida que el mesonefros regresa, el ovario se separa y queda suspendido de su propio meso, el mesoovario, que posteriormente se incorporará al ligamento ancho del ovario.

Antes del nacimiento algunos folículos primordiales pueden madurar, con aumento de tamaño del óvulo, con células de la granulosa de forma cuboidal o columnar que forman folículos primarios, seguidos por estratificación de las células de la granulosa formando folículos secundarios, que pueden cavitarse formando folículos de Graaf. Estos pueden ser numerosos al nacimiento, a veces con capas tecales bien desarrolladas y en ocasiones formando quistes foliculares.

En las mujeres uno de los cromosomas X se inactiva durante la gastrulación en todas las células somáticas y en la línea de células germinales. Durante la migración las células PGCs de varones y mujeres tienen un único cromosoma X activo. Una vez en el pliegue gonadal el X silenciado se reactiva. Ambos cromosomas X permanecen activos durante toda la ovogénesis en oocitos humanos.

El ovario en desarrollo no mantiene relación con el mesonefros. En condiciones normales los túbulos mesonéfricos degeneran en el embrión de sexo femenino, dejando sólo unos pocos restos.

SISTEMA DE CONDUCTOS GENTALES

En la etapa indiferenciada los conductos mesonéfricos (Wolf) y las vesículas mesonéfricas se forman a partir del mesodermo intermedio hacia la semana 4ª. Éstos se abren a la cloaca y actúan como órgano excretor temporal. Los conductos paramesonéfricos (Müller) se forman laterales y paralelos a los conductos mesonéfricos.

En el varón el desarrollo de los conductos sexuales tiene lugar a partir de los conductos mesonéfricos y depende de la secreción testicular. Bajo la influencia de la sustancia inhibidora mülleriana, una proteína de la familia del factor de crecimiento transformante beta secretada por las células de Sertoli a las 8 semanas de gestación, el conducto paramesonéfrico degenera. Esta sustancia afecta al mesénquima que rodea las células epiteliales y que les da órdenes de degenerar.

Por la influencia de la testosterona secretada por las células de Leydig los conductos mesonéfricos se siguen desarrollando y forman los conductos deferentes, el paradísimo y el epidídimo y la próstata.

En la mujer, en ausencia de testosterona, se produce la degeneración de los conductos mesonéfricos, que

dejan sólo estructuras vestigiales. La ausencia de substancia antimülleriana permite que los conductos paramesonéfricos se sigan desarrollando para convertirse en el útero, las trompas y el tercio superior de la vagina. La formación inicial de estos conductos depende de las señales WNT. Las regiones craneales darán lugar a las trompas de Falopio, abiertas a la cavidad celómica. En el extremo caudal se aproximan a la línea media y cruzan centralmente a los conductos mesonéfricos hasta fusionarse en la línea media, dando lugar al útero y la porción superior de la vagina.

El desarrollo completo del aparato reproductor femenino depende de las hormonas estrogénicas que secretan los ovarios fetales.

DESARROLLO DE LOS GENITALES EXTERNOS FEMENINOS

La diferenciación entre genitales externos masculinos y femeninos empieza hacia la semana 9 y no es completa hasta la 12. El tubérculo genital que dará lugar al falo empieza en el extremo craneal de la membrana cloacal a la 4ª semana. Después aparecen las tumefacciones labio-escrotales y los pliegues urogenitales a ambos lados de la membrana cloacal. El septo uro-rectal se fusiona con la membrana cloacal y la divide en membrana urogenital y membrana anal que una semana después se rompen y forman el ano y el orificio urogenital. En las mujeres la uretra y la vagina se abrirán a esta cavidad común (el vestíbulo vaginal). La diferenciación de los genitales externos femeninos hasta el fenotipo femenino final depende de los estrógenos ováricos y placentarios. El falo deja de crecer y se convierte en clítoris en ausencia de andrógenos. Los pliegues urogenitales se fusionan posteriormente para formar los labios menores y la mayor parte de los pliegues labio-escrotales no se fusionan y forman los labios mayores,

ALTERACIONES EN EL DESARROLLO

Alteraciones en el desarrollo gonadal

Agenesia gonadal. Los genitales externos e internos son de tipo femenino (por ausencia de estimu-

lación androgénica). El cariotipo de los individuos pueden ser XX o XY.

Disgenesia gonadal. Se encuentra en casos de monosomía X (síndrome de Turner), trisomía 18 y disgenesia gonadal pura. Muchos presentan “streak gonads”, con variabilidad en la celularidad estromal de la gónada, falta de células germinales y ausencia de folículos primordiales. En pacientes con monosomía X los ovarios se desarrollan de modo normal, pero los ovocitos experimentan una atresia acelerada que da como resultado ovarios sin folículos en las primeras etapas de la infancia. El resto del tracto genital se desarrolla normalmente pero requiere aporte esteroide exógeno para alcanzar las características sexuales secundarias.

Hermafroditismo verdadero. Presencia de un ovoteste.

Síndrome de insensibilización a los andrógenos. varones XY, con fenotipo femenino y presencia de testículos.

Alteraciones en el desarrollo del sistema de conductos y en genitales externos

En ambos sexos, presencia de estructuras vestigiales: hidátides de Morgagni.

- Varones:
 - Duplicaciones o divertículos del conducto deferente o de la uretra.
 - Síndrome por persistencia del conducto mülleriano (presencia de útero y trompas en varones XY) por causas diversas y mutaciones en los genes que codifican la substancia antimülleriana y su receptor.
 - Criptorquidia.
 - Hipospadias, epispadias, duplicación peneana, ausencia congénita del pene
- Mujeres:
 - Alteraciones en la fusión o regresión de los extremos caudales (duplicaciones, tabiques, utero unicornes).
 - Agenesia vaginal que se atribuye a un fallo en la formación de la placa vaginal epitelial desde el punto de unión del tubérculo mülleriano con el seno urogenital.
 - Himen imperforado.

Control central de la reproducción. Pubertad

C. Salvador

INTRODUCCIÓN

En 1937 Harris demuestra el origen neurológico de los mecanismos de control de la ovulación, al comprobar que la estimulación eléctrica del hipotálamo en la coneja, inducía la ovulación.

A comienzos de los años 70, Schally y Guillenin identifican el factor hipotalámico responsable de la síntesis y secreción de las gonadotropinas hipofisarias (FSH, LH) al que se le denominó hormona liberadora de LH o LH-RH y actualmente “hormona liberadora de gonadotropinas” o GnRH. Posteriormente se obtuvo sintéticamente en el laboratorio comprobando que tenía el mismo efecto sobre la hipófisis que la fisiológica. Este hallazgo mereció el premio Nobel de medicina en el año 1976.

Una década más tarde, Knobil descubre la pulsatilidad de la secreción de la LH y demuestra que es una forma común de secreción para todas las especies incluida la humana. Todos estos hallazgos apoyarían la teoría del control neuroendocrino del ciclo reproductor.

CONTROL DEL CICLO REPRODUCTOR

La función reproductora depende de una unidad anatómica y funcional constituida por el hipotálamo, la hipófisis y las gónadas, que se denomina eje reproductor.

Históricamente se había postulado que la Hipófisis era la verdadera glándula directora del ciclo genital al comprobar, en animales de experimentación, que la hipofisectomía conducía a atrofia genital. Posteriormente

surgió el concepto del Hipotálamo como el verdadero “regulador”, que responde a los mensajes del sistema nervioso central (S.N.C.) y periférico, y que ejerce su acción por medio de neuropéptidos transportados a la Hipófisis a través de una red de vascular.

Los últimos descubrimientos indican que si bien el Hipotálamo y la Hipófisis son fundamentales en este proceso, la compleja sucesión de acontecimientos conocidos como “ciclo menstrual” o “ciclo reproductor” está controlada por las gónadas, mediante la producción de esteroides sexuales y otras sustancias peptídicas no esteroideas sintetizadas en los folículos ováricos, que inducen a nivel de hipotálamo e hipófisis un feed-back negativo al comienzo del ciclo, y un feed-back positivo en la mitad del mismo que desencadena la ovulación. Estos hallazgos dieron lugar al concepto del ovario como verdadero órgano director del sistema.

Así pues, para que exista un ciclo menstrual normal se requiere:

- La integridad anatómica y funcional de las estructuras cerebrales Hipotálamo e Hipófisis con sus múltiples conexiones con el S.N.C. y periférico.
- Un ambiente endocrino-metabólico general.
- Y un aparato genital bien desarrollado.

Por lo que cualquier anomalía estructural o de funcionamiento en alguno de estos niveles puede alterar la función reproductora.

Para que se produzca la puesta en marcha del eje gonadal es necesario un proceso de decodificación entre los sistemas nervioso y hormonal. Ello tiene lugar mediante las células neuroendocrinas que compar-

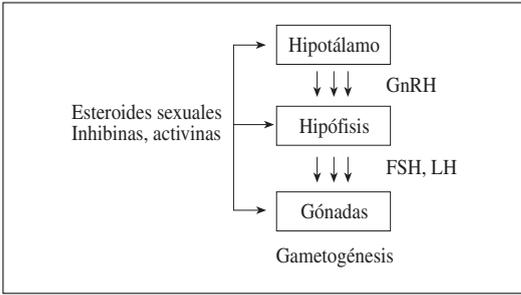


Figura 1. Compartimentos del eje reproductor.

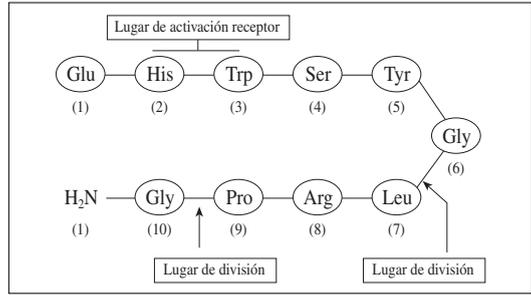


Figura 2. Esquema de la Pre-pro GnRH.

ten las capacidades de reconocer mensajes del SNC mediados por neurotransmisores y emitir mensajes hormonales.

FISIOLOGÍA DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

Hipotálamo

Es en el hipotálamo, y más concretamente en el núcleo arcuato, donde se concentran el mayor número de neuronas productoras de GnRH. En esta región convergen multitud de circuitos que provienen de diversas zonas cerebrales con acción estimuladora o inhibitoria sobre las neuronas hipotalámicas por medio de neurotransmisores. Los neurotransmisores más significativos en el control del hipotálamo reproductor son:

- Sistema dopaminérgico-noradrenérgico (metabolizadores de la tirosina).
- Sistema serotoninérgico (metabolizadores del triptófano).

El hipotálamo es el encargado de “descifrar” o “descodificar” los mensajes del SNC, periférico y metabólico, y emitir una respuesta endocrina mediante sustancias peptídicas elaboradas en el citoplasma neuronal y enviadas por transporte activo en vesículas hasta la terminación axónica. Mediante un cambio de potencial de membrana este contenido se libera al sistema porta y llega a la adenohipófisis que es su principal órgano diana.

Hipófisis

Anatómicamente está constituida por dos estructuras embriológica y funcionalmente diferentes: Ade-

nóhipófisis y Neurohipófisis, ambas junto con el hipotálamo constituyen la UNIDAD HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA. La Adenohipófisis es el lóbulo más desarrollado, con grupos celulares diferentes según las hormonas que sintetizan como la GH, TSH, ACTH y las gonadotropinas FSH (hormona folículo estimulante) y LH (hormona luteinizante), si bien estas últimas son elaboradas por un mismo tipo de células llamadas gonadotropos. La síntesis y liberación de las hormonas adenohipofisarias es inducida por sustancias peptídicas procedentes del hipotálamo, llamadas “factores de liberación”: GH-RH, TRH, CRH y GnRH. Su síntesis está modulada por neurotransmisores y productos ováricos esteroideos y no esteroideos.

La Neurohipófisis se origina en el diencéfalo y está constituida por el tallo infundibular y el lóbulo posterior hipofisario. En ella se encuentran vasos y axones que provienen de los núcleos hipotalámicos Supraóptico y Paraventricular, en cuyo interior posee gránulos de neurosecreción de oxitocina y vasopresina.

GnRH

Es el mensajero encargado de activar o interrumpir la actividad del eje reproductivo. La molécula activa de GnRH es un decapeptido lineal cuya secuencia de aminoácidos es: p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂. Este orden es fundamental para su afinidad por el receptor del gonadotropo, el mantenimiento de su estructura y su actividad biológica. Proviene de una proteína precursora con estructura de macromolécula formada por 92 aminoácidos denominada Pre-pro GnRH y codificada por un gen situado

en el brazo corto del cromosoma 8. La vida media de la GnRH es muy corta, de 2-4 minutos debido a la proteólisis enzimática que fragmenta su estructura. Esto hace que sus efectos sean muy inmediatos y que mensajes ligados al ritmo de secreción como los pulsos puedan amplificarse.

Desde los somas neuronales donde se sintetiza es conducida a través del axón por transporte activo hasta la Eminencia Media donde se libera a los vasos portales y en la adenohipófisis induce la síntesis y liberación de FSH y LH, y esta acción está regulada por productos ováricos y extragonadales.

Se ha demostrado que existen receptores para la GnRH y producción de la propia molécula en lugares como las trompas de Falopio en la fase lútea, en las células de la granulosa, en el endometrio, en embriones preimplantados y en tejido placentario.

Actuación de la GnRH y respuesta hipofisaria

La GnRH realiza su acción sobre el gonadotropo mediante su unión a un receptor específico de membrana. Tras la fijación al receptor, se forman complejos "hormona-receptor" y se internalizan. Una vez que alcanzan los lisosomas, estos complejos se degradan con lo que una fracción significativa de receptores de GnRH es devuelta a la superficie celular, de modo que este proceso de reciclamiento de receptores se debe parcialmente a la autorregulación de la hormona sobre ellos, fenómeno conocido como "up-regulation". La acción prolongada de la GnRH agota los receptores de superficie impidiendo la respuesta biológica del gonadotropo, fenómeno conocido como desensibilización hipofisaria o "down regulation". La intensidad y frecuencia de los pulsos de GnRH son parámetros fundamentales en la secreción fisiológica de las FSH y LH; el estímulo continuo induce una primera respuesta estimuladora (flare up) seguida de una inhibición de la secreción hasta valores indetectables, lo que se denomina "desensibilización" hipofisaria o "down regulation". Esta respuesta paradójica de agotamiento de los receptores disponibles seguida de la acción biológica es el mecanismo de los análogos agonistas de la GnRH (GnRHa), mientras que los análogos antagonistas (GnRH ant) ocupan los receptores sin que se siga el efecto biológico. Estas respuestas hipofisarias constituyeron la base de la utilización terapéutica de los análogos de la GnRH.

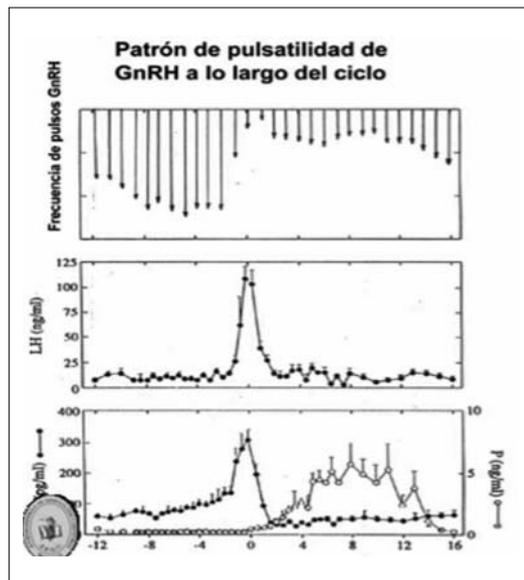


Figura 3. Patrón de pulsatilidad de la GnRH a lo largo del ciclo.

Gonadotropinas hipofisarias (Gns): FSH y LH

La FSH y LH comienzan a sintetizarse entre la semana 10a-11a de la embriogénesis y su máxima concentración se constata en la semana 20ª, posteriormente su producción comienza a descender por acción de los esteroides sexuales. Son hormonas tróficas que se unen al receptor específico del órgano diana para estimular los procesos fisiológicos de desarrollo, maduración folicular e inducción de la ovulación.

Su estructura está compuesta por dos subunidades polipeptídicas glicosiladas: subunidad α de 92 aminoácidos que es común para ambas gonadotropinas, y la subunidad β distinta para cada hormona que le confiere especificidad y es la responsable de la acción biológica. La síntesis de la fracción α se produce continuamente mientras que la β requiere la presencia de GnRH. Este proceso de elaboración está mediado por el estradiol y la inhibina folicular pues los estrógenos disminuyen la transcripción génica de FSH y LH.

Uno de los procesos más interesantes en la regulación de la función gonadal es la forma como un mensaje único, el estímulo con GnRH se convierte en un mensaje dual: la secreción en cantidades adecuadas para cada momento de dos gonadotropinas con funciones biológicas distintas: la FSH y la LH. Tres elemen-

tos clave son necesarios para que se produzca este fenómeno:

- El mensaje implícito en los pulsos de GnRH del hipotálamo.
- La existencia de genes que codifican para la síntesis de las subunidades α y β de la LH y FSH.
- Modulación de los esteroides o el sistema activina-inhibina.

MODULACIÓN DEL CICLO MEDIANTE INFORMACIÓN NO NEUROSECRETORA

En el funcionamiento del Eje Hipotálamo-Hipofisario-Gonadal, existe además información dependiente de los productos ováricos: hormonas esteroideas y no esteroideas. Las sustancias gonadales regulan el funcionamiento hipotalámico e hipofisario mediante sistemas de retrocontrol (feed-back) estimuladores o inhibidores.

Estrógenos

Durante la fase folicular del ciclo menstrual, se correlacionan un descenso de los niveles de Gns con una elevación de estradiol sérico, hasta alcanzar los niveles máximos que coinciden con la aparición brusca del “pico” de FSH y LH (ovulación). Los experimentos de Knobil demostraron la acción de los estrógenos a nivel central.

De todo ello se deduce que el feed-back negativo se convierte en positivo dependiendo de la concentración y del tiempo de permanencia del estradiol en sangre. En situaciones de hipoestrogenismo los niveles de Gns están más elevados que en cualquier fase del ciclo y se demostró que la respuesta al feed-back negativo del estradiol es mayor cuanto más tiempo transcurre desde la castración.

Inhibinas y Activinas

En las células de la granulosa del ovario, bajo la acción de la FSH, se elaboran péptidos llamados inhibinas, activinas, foliculoestatina y otros que se secretan al líquido folicular y a la circulación sanguínea.

Las inhibinas están constituidas por dos subunidades α y β , unidas por puentes disulfuro. La subunidad α es única y la β presenta dos secuencias: βA y la βB , por lo que se pueden originar dos compuestos: inhibina A (α - βA) e inhibina B (α - βB). Estos péptidos son

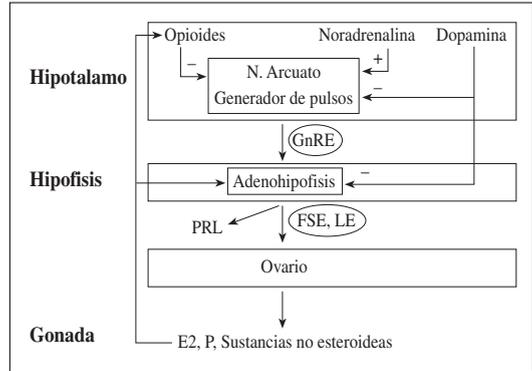


Figura 4. Regulación neuroendocrina del eje reproductor.

potentes inhibidores de la FSH, actuando a dos niveles: disminuye el número de receptores para la GnRH e incrementa la degradación intracelular de las Gns.

La Activina tiene una acción opuesta mediante el incremento de receptores hipofisarios para la GnRH y su liberación. La foliculoestatina es un péptido glicosilado diferente a ambas, y que desempeña un papel regulador de activinas e inhibinas.

PUBERTAD

Período de transición, dinámico y progresivo, entre la infancia y la edad adulta. En este intervalo se produce tanto el crecimiento somático, el desarrollo de caracteres sexuales secundarios y cambios psicológicos. Todo esto se acompaña del desarrollo de la función sexual y por tanto de la adquisición de la fertilidad.

La duración en promedio de este período es de 5 a 6 años. El desarrollo puberal suele aparecer 2 años antes en las niñas que en los niños. El primer signo de pubertad es una aceleración del crecimiento, seguida de un brote en las mamas (telarquia) entre los 9 y 11 años. La adrenaquia (vello axilar) suele aparecer dos años después de la telarquia, aunque hay un 20% de niñas en donde el primer signo de pubertad es la adrenaquia. La menarquía es más tardía y ocurre una vez se ha sobrepasado el pico de crecimiento. Los cambios puberales fueron descritos por Tanner en 5 estadios.

La activación puberal de este sistema es también compleja y probablemente dependiente de varios pro-

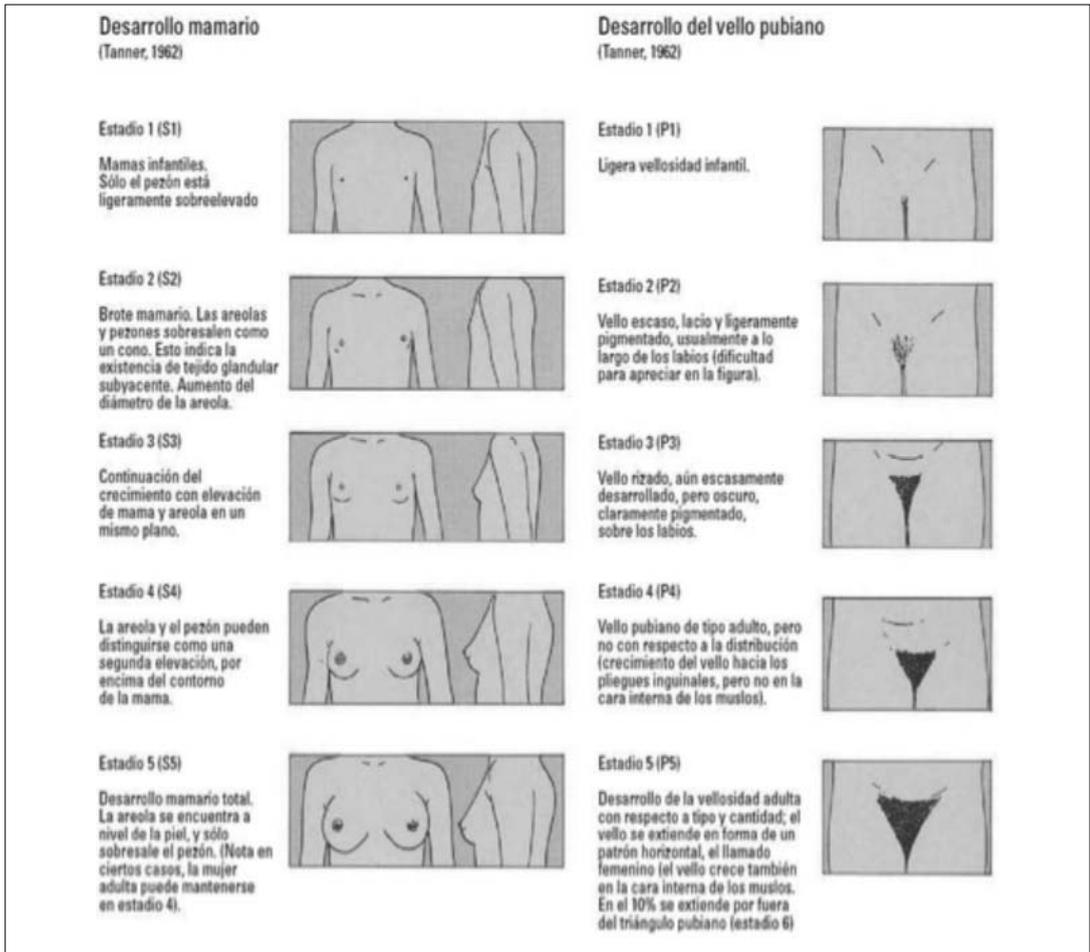


Figura 5. *Estadios de Tanner.*

cesos que actúan sincrónicamente. Desde los estudios de Frisch se conocía la relación entre peso corporal, la proporción de masa magra y adiposa, y la aparición de desarrollo puberal. Según algunos autores toda niña debe alcanzar un peso crítico antes de iniciar la menarquía, aunque parece más importante el cambio de la composición corporal hacia un mayor porcentaje de grasa. Existen muchas observaciones que apoyan la función de la leptina, péptido secretado en el tejido adiposo y que actúa sobre las neuronas del SNC que regulan la conducta alimentaria y el balance energético, en la fisiología de la reproducción. Las concentraciones de leptina aumentan durante la infancia hasta el inicio de la pubertad existiendo una comunicación

entre SNC y la grasa corporal en el proceso de la pubertad, en la que la leptina actúa de mensajero. Tras la pubertad, las concentraciones de leptina van disminuyendo, parece que este factor es un componente del complejo proceso de la pubertad y refleja la importante relación entre nutrición y reproducción.

CONTROL DEL DESARROLLO PUBERAL

Los cambios descritos son el resultado de la reactivación del eje HT-HF tras un período de inactividad durante la infancia. Desde etapas muy tempranas de la vida intrauterina y durante el primer año pueden encontrarse pulsos horarios de Gns, sobretudo de FSH y

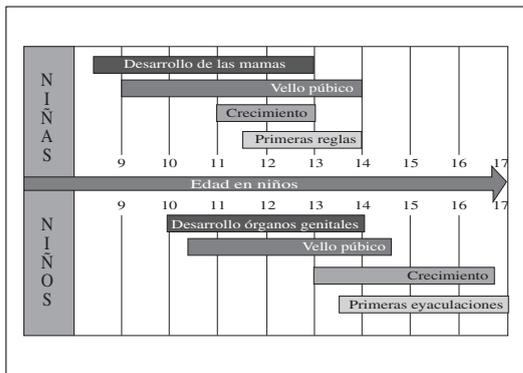


Figura 6. Cronología de los cambios en la pubertad.

en el segundo año de vida se produce una disminución de su actividad. Tras un período de insuficiencia funcional de la GnRH entre el final de la lactancia y el comienzo de la pubertad, se reanuda la secreción de GnRH, apareciendo la gonadarquia. El eje pasa por diferentes etapas:

- Actividad pulsátil de la GnRH que induce un aumento de amplitud y frecuencia de los pulsos de LH.
- Estimulación gonadal con secreción de estradiol que da lugar a la aparición de caracteres sexuales secundarios.
- Los andrógenos suprarrenales y en menor proporción los gonadales, causan el crecimiento del vello axilar y púbico.
- La secreción de estradiol aumenta hasta conseguir la proliferación endometrial y la aparición de la primera menstruación (menarquía).
- Las menstruaciones ovulatorias suelen aparecer en la pubertad tardía tras 5 años, (el 20% de los ciclos aún son anovulatorios).
- Eetroalimentación positiva estrogénica en la hipófisis e hipotálamo, que estimula el pico de LH a mitad de ciclo, necesario para la ovulación.

La relación entre menarquía y estirón del crecimiento es relativamente fija: la menarquía ocurre una vez sobrepasado el punto máximo en la velocidad de crecimiento, que se produce 6-12 meses antes de la menarquía, de ahí que tras iniciar menstruaciones, el crecimiento sea más lento. La menarquía es un suceso tardío dentro del desarrollo puberal. El estirón de crecimiento aparece dos años antes en las chicas que en los chicos. La aceleración del crecimiento se debe a los estrógenos, a la GH y al IGF-I.

BIBLIOGRAFÍA

Control central de la reproducción

1. Calaf J, Espinós JJ, Targa C. Regulación neuroendocrina de la función gonadal. Esteroidogénesis y acción de las hormonas esteroideas Capítulo 1. Fundamentos de Reproducción. Bajo Arenas JM, Coroleu Lletget B 1ª edición SEGO 2009.
2. Calaf J, Webb S. Regulación central de la función gonadal. Ed: Vanrell JA, Calaf J, Balasch J y Viscasillas P. Eds: Fertilidad y Esterilidad humanas. Barcelona. Mason-Salvat. 1992:11-24.
3. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. Rec Prog Horm Res 1980; 53-88.
4. Gomez-Pan A, Rodriguez Arnao MD, CASO E, Salvador J, García JAY Ordas J. Fisiología de la hormona liberadora de gonadotropinas y sus análogos. Revisión de sus aplicaciones clínicas. Drug of today. 1988;24 (supl. 2):5-32.

Pubertad

1. Díaz de Blas MD, Galán MJ, Kazlauskas S. La pubertad. Capítulo 2. Fundamentos de Ginecología. Bajo Arenas JM, Laila Vicens JM, Xercavins Montosa J, 1ª edición. SEGO 2009.
2. Speroff L, Fritz MA. Anomalías de la pubertad y problemas de crecimiento. En: Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 7ª edición en inglés, 2ª edición en español.pp 361-399.2006.

El endometrio como órgano efector y su valoración

J.M. Gris

Las distintas estructuras que forman el útero se hallan sometidas a la influencia de las hormonas ováricas. Las modificaciones más importantes se producen en el endometrio, también se observan en el moco cervical, expresión de la actividad de las glándulas del endocervix, y en forma menor en el miometrio.

Bajo la acción sucesiva de estrógenos y progesterona producidos por el ovario, la mucosa endometrial experimenta cambios cíclicos en su estrato funcional que se diferencian en tres etapas:

- I. Proliferativa o estrogénica (del 5º al 13º día del ciclo).
- II. Secretora o progestacional (del 14º al 28º día del ciclo).
- III. Menstrual o de disgregación (del 1er al 4º día del ciclo).

El endometrio es sometido a estas transformaciones con el objetivo de albergar el embrión en caso de que se produzca la fecundación.

En el endometrio se distinguen dos capas:

1. Capa basal, donde se sitúan los fondos de saco de las glándulas. Es un tejido conjuntivo denso y que no sufre alteraciones cíclicas ni descamaciones.
2. Capa funcional, de tejido conjuntivo laxo y rica en glándulas, que se descama en cada menstruación para luego volverse a regenerar.

I. FASE DE PROLIFERACIÓN

Se inicia con la descamación del endometrio, que se produce en un periodo de tiempo variable y de for-

ma fragmentaria. A partir de la zona basal se va tapizando totalmente la cavidad uterina, lo cual, como corresponde a las características de la descamación, se produce de forma irregular. Al principio, el estroma es denso y las glándulas son estrechas, de luces poco evidentes y paredes tapizadas de un epitelio con frecuentes mitosis y pseudoestratificaciones.

En la segunda semana prosigue el aumento de espesor y la actividad glandular es evidente, ensanchándose las glándulas y teniendo unas luces más visibles. El estroma no crece tan rápido y aparece más laxo, lo que hace que las glándulas se hagan flexuosas (solo en la parte media y profunda del endometrio, la desembocadura permanece recta).

Esto permite distinguir:

- Capa superficial o compacta: con los tubos glandulares rectos.
- Capa profunda o esponjosa: con tubos festoneados.

La vascularización también crece, adoptando una disposición helicoidal en la parte profunda y alrededor de las glándulas hay una profusa red capilar.

Este crecimiento es máximo el día 14 del ciclo.

Al final de la menstruación el endometrio remanente es necrótico, está desorganizado y carece de epitelio superficial. A veces sólo queda la capa basal y una porción de la funcional (su parte más basal).

Las glándulas están maceradas y destruidas y el estroma se encuentra infiltrado por eritrocitos, leucocitos y Polimorfonucleares.

Las modificaciones que se producirán se deben a la acción estrogénica.

La reparación: avanza rápidamente y la superficie se cubre de epitelio a partir de los fondos de las glándulas denudadas.

Al 2º o 3º día la superficie está intacta, de los muñones de los vasos sanguíneos viejos crecen otros, las glándulas y el estroma vuelven a formarse.

En esta etapa las glándulas:

- Son pequeñas.
- Están tapizadas con epitelio cuboide.
- Tienden a ubicarse paralelos a la superficie.
- Las mitosis son comunes en las células epiteliales y estrómicas y aumentan en número a medida que avanza la etapa proliferativa.
- Las células epiteliales se hacen cilíndricas pero no muestran actividad secretora.
- Las células del estroma se vuelven fusiformes adoptando una disposición compacta.

A consecuencia de la multiplicación mitótica de las células glandulares y de los elementos de la lámina propia, la funcional aumenta 5 mm ó es 4-5 veces mayor que el inicial.

Las glándulas son estrechas y rectilíneas y su epitelio no posee carácter secretor.

El citoplasma del epitelio se caracteriza por un elevado contenido en ARN, que condiciona la basofilia de las células, debido a la presencia de un elevado número de ribosomas libres y de Reticulo endoplasmático rugoso.

El contenido en fosfatasa alcalina se incrementa hasta la ovulación alcanzando el máximo al inicio de la fase secretora. Al final de la fase proliferativa las glándulas comienzan a dilatarse y a hacerse flexuosas como consecuencia de una multiplicación más intensa.

El citoplasma de las células glandulares se carga de glucógeno que primeramente es basal, la actividad secretora aún no se ha iniciado.

El tejido conectivo de la lámina propia se hace más laxo.

- Esta imagen del endometrio perdura uno o dos días después de la ovulación que ocurre \pm a los 14 días del ciclo menstrual.
- En estos momentos puede sobrevenir una extravasación sanguínea mínima desde los capilares superficiales de la mucosa hacia la cavidad uterina (hemorragia intermenstrual).
- Las arterias en espiral ahora relativamente poco onduladas surcan el endometrio hasta la mitad de su altura.

- Si hay persistencia folicular la producción excesiva de estrógeno provoca una intensificación patológica de la proliferación. La funcional muy engrosada tiene cabos glandulares de forma irregular e intensamente dilatados en muchos puntos (hiperplasia glandular quística). Si dejase de actuar la hormona se produce necrosis y hemorragia.

II. FASE DE SECRECIÓN

Después de la ovulación, disminuye su espesor durante unas horas, debido a la brusca disminución de la secreción hormonal causada por el colapso del folículo. Luego recupera su tamaño e incluso lo supera. Las glándulas aumentan su volumen, sus células ya no se dividen, sino que se alargan y desaparece la pseudoestratificación. El núcleo se desplaza de la base al centro de las células.

En el día 17 comienza a notarse el depósito de glucógeno en la base de las células. Con los días, llega incluso a superar al núcleo. Las glándulas aumentan de tamaño y se vuelven activamente secretoras, presentan gránulos de glucógeno hacia la luz.

La secreción se almacena primero como glóbulos en la base de la célula dándole un aspecto de vacuolización subnuclear. Luego el glucógeno se dispone a los lados del núcleo para finalmente coleccionarse cerca de la luz de la glándula y empujar al núcleo hacia la base de la célula.

En el estroma hay un ligero edema y los vasos se hacen más espiralados.

En la última semana, aumenta aún más el edema. Las glándulas se dilatan más y el endometrio crece en espesor. Las células vierten su secreción al tubo glandular y el núcleo vuelve a la posición basal; el glucógeno llena las luces glandulares.

En los 2-3 últimos días, se produce la reacción predecidual, que afecta a las células del estroma, aumentando de volumen con gran cantidad de citoplasma y un núcleo prominente.

Después cesan las mitosis en el epitelio pero continúan en las células del estroma.

Mientras tanto el estroma en conjunto se torna más vascular y edematoso.

Estos cambios dan al estroma un aspecto reticular aunque cerca de la superficie muestran una reacción decidual que lo hace compacto, y que mantiene los

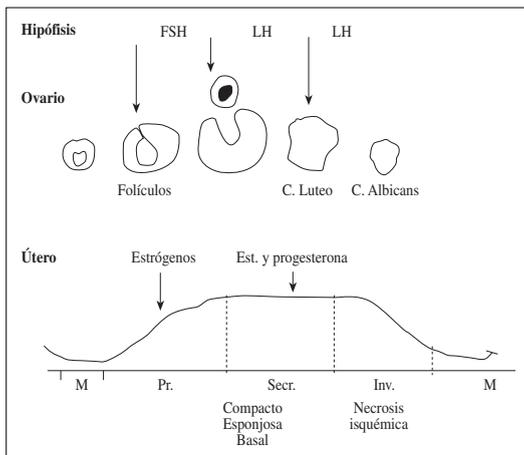


Figura 1.

cuellos de las glándulas estrechos y rectos, la reacción decidual también se produce en la vecindad de los vasos sanguíneos.

El destino ulterior del endometrio dependerá de que el óvulo en curso sea fecundado o no y llegue a implantarse. Si no es fecundado el cuerpo amarillo involuciona.

III. FASE ISQUEMICA Y MENSTRUAL

Cómo resultado del ciclo ovárico del útero está sujeto primero a la influencia de estrógenos y más tarde a una combinación de estrógenos y progesterona, cuando el cuerpo amarillo degenera ambas hormonas desaparecen y en pocos días se produce la menstruación.

La causa fundamental de la menstruación es la degeneración del cuerpo amarillo y este solo degenera cuando el óvulo no se fertiliza.

La menstruación no se más que el desprendimiento de un endometrio preparado para un embarazo que no se produce.

La LH conserva la función del cuerpo lúteo que al formarse produce elevadas cantidades de progesterona y estrógenos los que actuarán en la etapa secretora.

Como ya hemos comentado, la menstruación se debe a la supresión repentina del influjo estrogénico y progesteronal, al final del ciclo ovárico mensual. El primer efecto es la disminución de la estimulación

de las células endometriales por estas dos hormonas seguido de la rápida involución del propio endometrio a un espesor aproximado del 65% del inicial.

Posteriormente los tortuosos vasos sanguíneos sufren vasoespasmo, posiblemente a causa de algún efecto de la involución, como la liberación de un material vasoconstrictor, probablemente prostaglandinas, que abundan en ese momento. El vasoespasmo, la disminución de nutrientes del endometrio, y la pérdida de la estimulación hormonal provocan una necrosis incipiente del endometrio.

Gradualmente las capas necróticas del endometrio se separan del útero en estas zonas de hemorragia hasta que, unas 48 horas después del inicio de la menstruación todas las capas superficiales se han escamado. La masa de tejido descamado y de sangre en la cavidad uterina, mas los efectos contráctiles de las prostaglandinas u otras sustancias, inician las contracciones uterinas que expulsan el contenido uterino.

VALORACIÓN HISTOLÓGICA DEL ENDOMETRIO

I. Objetivo

El estudio del endometrio comprende dos aspectos:

- Funcional, dado que sigue considerándosele como «un buen espejo de la función ovárica»
- Orgánico, que comprende principalmente las patologías inflamatoria y tumoral.

II. Indicaciones

Constituye una exploración complementaria ineludible en cualquiera de las diferentes áreas de la Ginecología:

- Endocrinología reproductiva: esterilidad e infertilidad, alteraciones menstruales, hemorragias uterinas disfuncionales, patología yatrogénica hormonal, etc.
- Ginecología general (lesiones inflamatorias, patología yatrogénica no hormonal.
- Oncología ginecológica (patología tumoral).
- Medición materno-fetal (hemorragias del primer trimestre de la gestación, embarazo ectópico, patología del trofoblasto, etc).

III. Obtención de muestras

El estudio endometrial se efectuará sobre material de legrado total, microlegrado, aspirado o biopsia histeroscópica.

Las muestras obtenidas, para su correcta preservación, deben ser introducidas rápidamente en el líquido fijador. En histopatología, la formalina al 10 por 100 (a ser posible «tamponada») es el fijador más universal. No obstante, para el estudio funcional del endometrio es preferible el uso de simple alcohol de 96° (o bien algún tipo especial, como el líquido de Carnoy), con el fin de preservar el glucógeno, que podemos poner de manifiesto con alguna de las tinciones propias para el mismo (carmin de Best, Pas). En casos especiales, tales como estudios inmunohistoquímicos, es preferible consultar al laboratorio el tipo de fijador a emplear.

En cuanto al momento del ciclo en que debe efectuarse la toma, dependerá del tipo de estudio.

- a) Endocrinología reproductiva. En el campo de la esterilidad e infertilidad, la biopsia endometrial debe realizarse, por supuesto, en la segunda fase del ciclo, con el fin de determinar si éste es monofásico o bifásico, y en este último caso si la transformación progestacional, tanto cuantitativamente como cualitativamente, es o no la adecuada. Es de gran utilidad efectuar la toma biopsica sobre gráfica de temperatura basal, con el fin de evitar errores de interpretación, principalmente en lo que se refiere al fechado de endometrio (según el esquema de Noyes, Hertig y Rock). Algunos autores que prefieren practicar la biopsia entre los días 21-23 del ciclo (7°-9° de elevación térmica) (que refleja bien la actividad secretora glandular), mientras que otros la realizan en etapas más avanzadas, entre los días 24-28 (que detecta el grado de reacción predecidual del estroma. En los casos en que está alterado el ritmo (poli u oligomenorrea) la biopsia debe ser también preferentemente premenstrual. En casos de hipermenorrea y/o menorragia, a partir del quinto día de la pérdida, con el fin de valorar si estamos ante una alteración de la descamación menstrual, en el sentido de efectuarse de una forma irregular y prolongada. Como es lógico, ante cualquier tipo de hemorragia (post o premenstrual, pre o postmenopáusica, etc.), en el momento de la misma.
- b) Ginecología general. Ante la sospecha de un pro-

ceso inflamatorio, en primer lugar hemos de descartar cualquier contraindicación clínica para efectuar la toma (aspirado o microlegrado). Si bien no existe un momento determinado del ciclo para ello, resulta conveniente su realización en una etapa avanzada del mismo, con el fin de obtener material suficiente para el diagnóstico.

- c) Oncología ginecológica. Ante un probable proceso tumoral endometrial, la toma debe realizarse sin tener en cuenta el momento del ciclo (por otra parte, en su mayoría serán pacientes postmenopáusicas). Deberán sopesarse las ventajas e inconvenientes del aspirado, microlegrado o legrado total fraccionado. Actualmente, el proceder de elección es la biopsia dirigida bajo control histeroscópico, que permite precisar exactamente el lugar de la toma, obviando los inconvenientes del legrado fraccionado, sobre todo en lo que se refiere al diagnóstico de la propagación endocervical de una neoplasia endometrial.
- d) Medicina materno-fetal. El material obtenido en legrado por hemorragias del primer trimestre debe estudiarse para confirmar que se trata de alguna de las formas clínicas de aborto y descartar embarazo ectópico, enfermedad trofoblástica o cualquier otra patología.

El material endometrial debe ser remitido al patológico adjuntándole una serie de datos clínicos que contribuirán a una mayor eficacia de cara al diagnóstico, tales como: edad, tipo menstrual, esterilidad 1.° y 2.°, tipo de alteración menstrual, temperatura basal (mono o bifásica, precisando el día de hipertermia), tiempo transcurrido desde el inicio de una hemorragia, histerometría, evidencias ecográficas, hallazgos histeroscópicos en el caso de seguir este procedimiento, existencia de exámenes histológicos anteriores, así como de terapéuticas previas, principalmente hormonales y, en fin, cualquier otro dato que resulte de interés para una correcta interpretación del material a estudiar. Como se comprende, tales datos variarán en función del tipo de estudio a realizar.

IV. Realización y utillaje

El estudio del endometrio, mediante la toma de muestras del mismo puede ser un procedimiento quirúrgico que persigue a la vez objetivos diagnósticos y terapéuticos.

El legrado por aspiración o la toma de biopsia, en el consultorio, suele ser suficiente en los casos puramente diagnósticos.

Para obtener muestras endometriales, sin anestesia con fines diagnósticos, podemos utilizar:

- 1) Pequeñas legras cortantes, de diámetro reducido, semejantes a la Recamier, mediante las que tomaremos algunas tiras endometriales, de ambas caras de la cavidad uterina.
- 2) La cánula de Novak o Randall, conectada a la jeringa, que produce una presión negativa, lo que permite recoger el material desprendido al realizar un ligero rascado del endometrio con la punta de la cánula, al desplazarla suavemente por ambas caras uterinas.
- 3) En la actualidad, también existen cánulas de plástico que, como la de Cornier (Pipelle) o la de Karman, poseen un émbolo interno que permite, de una manera fácil, rápida e indolora, realizar un aspirado endometrial, con resultados tan buenos como los obtenidos con las antiguas cánulas metálicas.
- 4) Por último, en caso de disponer de histeroscopia, la toma biopsica con visión directa más precisa que cualquiera otra técnica a ciegas.

V. Interpretación

a) Endocrinología reproductiva. Clasificamos las alteraciones funcionales del endometrio de la siguiente forma:

1. Alteraciones de la fase proliferativa.
 - a) Por déficit (atrofia, hipoplasia, deficiente regeneración postmenstrual).
 - b) Por exceso (hiperplasia, en sus diferentes patrones morfológicos).
2. Alteraciones de la fase secretora.
 - a) Por déficit (ausencia de secreción, secreción deficiente, secreción irregular, maduración irregular, secreción retardada, secreción disociada).
 - b) Por exceso (transformación decidualiforme).
3. Alteraciones de la descamación menstrual.
 - a) Descamación masiva (dismenorrea membranososa).
 - b) Descamación irregular y prolongada.
4. Alteraciones mixtas proliferativo-secretoras.
 - a) Hipoplasia con secreción.
 - b) Hiperplasia con secreción.

En el campo de la esterilidad e infertilidad, el pa-

tólogo debe informar sobre la existencia de un ciclo monofásico o anovulador (proliferación persistente), o bifásico u ovulatorio (secreción). En este último caso, si el grado de transformación secretora corresponde o no a la normal para el día del ciclo en que se ha efectuado la biopsia, o bien a que fecha dentro del ciclo tipo (o en relación al día de hipertermia de la temperatura basal). En caso de déficit pregestacional, debe consignarse el tipo histológico del mismo.

Dentro de la patología funcional del endometrio, son de gran interés los cuadros histológicos de tipo yatrogénico, principalmente consecutivos a terapéuticas hormonales previas, algunos de los cuales son francamente característicos (transformación decidualiforme, maduración irregular, hipoplasia o hiperplasia con secreción, etc.).

b) Ginecología general. Dentro de la patología inflamatoria se debe precisar el tipo de inflamación (aguda o crónica), causa de la misma (restos abortivos, DIU, tuberculosis, etc.), así como su grado de intensidad y extensión. Existe también una patología yatrogénica no hormonal (adherencias intrauterinas, acción de las radiaciones, modificaciones morfológicas post-DIU, etc.), cuya presencia debe ser consignada.

c) Oncología ginecológica. Dentro de la patología tumoral, debemos diagnosticar, en primer lugar, la benignidad o malignidad de la neoplasia, tipo y grado histológicos, reacción del estroma y extensión del proceso, bien el endocervix (si se trata de legrado fraccionado o de biopsia histeroscópica) o al miometrio (si el estudio se basa en una pieza de histerectomía).

d) Medicina materno-fetal. Ante una hemorragia del primer trimestre de la gestación, hemos de precisar la causa de la misma: aborto (decidua, vellosidades coriales normales o con alteraciones degenerativas, endometritis post-aborto»), embarazo ectópico (ausencia de vellosidades, signo de Arias-Stella), enfermedad trofoblástica (mola hidatiforme, mola invasiva, coriocarcinoma o cualquier otro tipo de menor frecuencia).

VALORACIÓN MEDIANTE ECOGRAFÍA Y DOPPLER DEL ENDOMETRIO

La ecografía transvaginal convencional proporciona un medio aceptable para la valoración del endometrio, teniendo en cuenta su textura y su grosor, sin em-

bargo, no deja de ser una información limitada con simples medidas lineales para estimar la masa tumoral.

La caracterización ecográfica mediante Doppler color a nivel endometrial es más comprensible si se tiene en cuenta el proceso de angiogénesis. Por ello, el Doppler color endometrial podría desentrañar aspectos como la detección vascular y el establecimiento de las características del flujo sanguíneo durante los cambios fisiológicos del ciclo menstrual y ovulatorio con el objeto de evaluar a pacientes infértiles, así como la apreciación de la neo-angiogénesis de los procesos neoplásicos a este nivel.

Ninguno de los métodos actuales para la valoración endometrial son predictivos como indicadores de implantación embrionaria, debido a que la receptividad y la normalidad endometrial no dependen de un sólo parámetro aislado, sino que depende de la suma de todos los factores conocidos (celulares, vasculares, hormonales, histológicos, moleculares y funcionales).

BIBLIOGRAFÍA

1. Histología. Maritza Martínez. 1987.
2. Histología y Anatomía microscópicas humanas. Bergman, 3ª ed., 1991.
3. Balasch J, Varnell JA, Creas M, Márquez M, González-Merlo J. The endometrial biopsy for diagnosis of luteal fase deficiency. *Fertil Steril* 1985;44:699.
4. Buckley CH, Fox H. *Biopsy Pathology of the Endometrium*. Chapman and Hall Medical. London, 1989.
5. Dallenbach-Helweg G. *Histopathology of the endometrium*. Spinger-Verlag. 4th ed, 1987.
6. Dows KA, Gibson M. Basal body temperatura graph and the luteal phase defect. *Fertil Steril* 1989;40:466.
7. Green LK, Kott ML. Histopathology findings in ectopic tubal pregnancy. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:255.
8. Hendrickson M, Kempson RL. Endometrial hiperplasia metaplasia and carcinoma. In Haines and Taylor; *Obstetrica and Gynaecological Pathology* (ed. H. Fox), Churchill Livingstone, Edinburch, pp. 354, 1987.
9. Kurman RJ, Mazar MT. Benign diseases of the endometrium. In Blaustein's *Pathology of the Female Genital Tract*. (ed. RJ Furman). Springer-Verlag, New York pp. 297, 1987.
10. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950;1:3.
11. Matorras R, Hernández J (eds). *Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad. Con la colaboración de la Asociación Española de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción*. Adalia, Madrid 2007.

Estudio general de las amenorreas

R. Tur, A. Chueca, C. Salvador, J. Fontes

INTRODUCCIÓN

El estudio de las amenorreas requiere tener un amplio conocimiento de las posibles causas ginecológicas o no ginecológicas, para posteriormente ayudados de la historia clínica detallada, la exploración minuciosa y las determinaciones hormonales, poder detectar la localización del problema y saber si se trata de un problema estructural, hormonal o una combinación de ambos.

¿En qué momento debe iniciarse el estudio de una amenorrea?

- En caso de una amenorrea primaria:
- Ausencia de menstruación a los 15 años con caracteres sexuales secundarios normales.
- Ausencia de menstruación tras 5 años del inicio del desarrollo mamario si éste se ha producido antes de los 10 años.
- Ausencia de desarrollo mamario a partir de los 13 años.
- En caso de una amenorrea secundaria (ausencia de menstruación por más de seis meses) o de una oligomenorrea (más de 35 días y menos de seis meses).

Clasificación de la amenorrea

Existen las clásicas clasificaciones de la amenorrea⁽¹⁻⁴⁾. El Grupo de Interés de Endocrinología y Reproducción (GIER) de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) ha elaborado una nueva propuesta de clasificación en la que establece en primer lugar una diferencia entre amenorrea primaria y secundaria, da-

do el enfoque totalmente distinto que tienen, para después ubicar su etiología principal en un compartimento central (hipotálamo-hipofisario), gonadal (ovárico) o genital (útero-vaginal), simplificando así las clasificaciones previamente existentes (Fig. 1).

Las amenorreas centrales, con niveles bajos de estradiol y normales o bajos de gonadotrofinas, las subdividimos en hipotalámicas, hipofisarias y secundarias a hiperprolactinemias, distinguiendo en los dos primeros casos entre causas orgánicas y funcionales por sus distintas implicaciones diagnósticas y terapéuticas. El grupo de las hiperprolactinemias sería conceptualmente una entidad hipotalámica o hipofisaria, pero su importancia clínica y la característica elevación de los niveles de prolactina, nos permite considerarla de forma independiente.

Dentro de las amenorreas gonadales podemos considerar una patología principalmente orgánica con disminución de la reserva folicular y fallo ovárico, en la que se produce un descenso de los niveles de estradiol junto a un incremento de los valores de gonadotrofinas y una patología funcional con reserva folicular normal y valores normales de estradiol y bajos o normales de gonadotrofinas, pero foliculogénesis alterada secundariamente por distintas endocrinopatías como el SOP.

Por último, en las amenorreas genitales, podría establecerse una diferenciación dependiendo si la causa del problema se encuentra a nivel uterino o a nivel vaginal. Se trataría en todo caso de patología orgánica que impediría la adecuada respuesta del endometrio con proliferación y posterior privación, o bien el

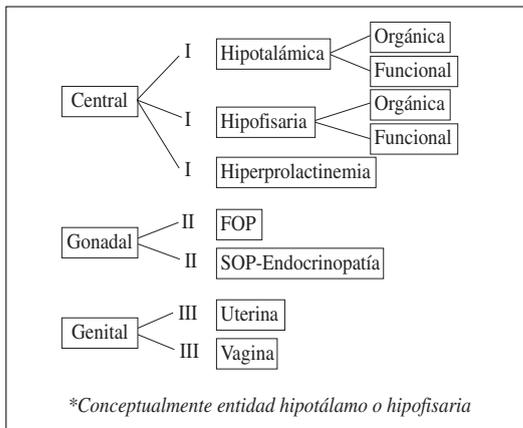


Figura 1. Clasificación de amenorreas (GIER 2009).

normal flujo de menstruación hacia genitales externos y el exterior, pero en todo caso con niveles de gonadotropinas, estradiol y prolactina dentro de los límites de normalidad.

Para el estudio y diagnóstico de la amenorrea serán necesarias: la anamnesis, la exploración física, la analítica general con determinaciones hormonales basales y las pruebas complementarias. La anamnesis y la exploración física son sin duda de extrema importancia, probablemente en el 80-85% de ocasiones se puede llegar al diagnóstico sólo con una anamnesis exhaustiva y una exploración detallada. Si además tenemos la opción de practicar una ecografía y unas determinaciones hormonales basales, prácticamente el caso quedará orientado en más del 90% de ocasiones.

ANAMNESIS

El interrogatorio debe incluir preguntas acerca de la historia familiar, de la historia personal y del momento actual.

Historia familiar

- Edad menarquía de la madre y las hermanas (retraso constitucional).
- Antecedentes de menopausia precoz.
- Antecedentes de anomalías genéticas.
- Enfermedades autoinmunes (diabetes, patología tiroidea, vitíligo, etc.).

- Uso materno de fármacos durante su embarazo (anomalías del aparato genital, agenesia gonadal etc.).

Antecedentes personales

- Peso al nacer, evolución del crecimiento pondero-estatural y secuencia del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.
- Edad de la menarquía.
- Antecedentes gineco/obstétricos: intervenciones quirúrgicas, partos, hemorragia post parto, abortos, legrados.
- Enfermedades crónicas (diabetes mellitus, tiroiditis, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, hepatopatías).
- Historia de traumatismos craneoencefálicos.
- Infecciones, tumores del sistema nervioso central (SNC), hemorragias puerperales.
- Tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia.
- Tratamientos: corticoides, psicofármacos, cremas cosméticas etc.
- Hábitos tóxicos: tabaco, alcohol y otras drogas.

Historia actual

- Edad actual.
- Tipo e historia menstrual.
- Historia sexual.
- Métodos anticonceptivos.
- Hirsutismo, acné.
- Estilo de vida, ejercicio físico y hábitos alimentarios.
- Pérdidas importantes y/o fluctuaciones de peso.
- Estrés emocional, situación psicológica.

Para valorar otras posibles disfunciones hormonales de la hipófisis deberíamos incluir en la anamnesis la presencia o no de otros síntomas o signos como: la galactorrea, la cefalea, las alteraciones visuales, la disminución de la capacidad olfatoria etc. En la anamnesis deberemos contemplar también otros síntomas y signos característicos de algunos trastornos sistémicos que pueden dar amenorrea: el hipotiroidismo o el hipertiroidismo, la Diabetes Mellitus, o la Enfermedad Inflamatoria Pélvica o trastornos del SNC.

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Curva y talla de peso.
- Índice de masa corporal (IMC) (peso/ talla en cm²).

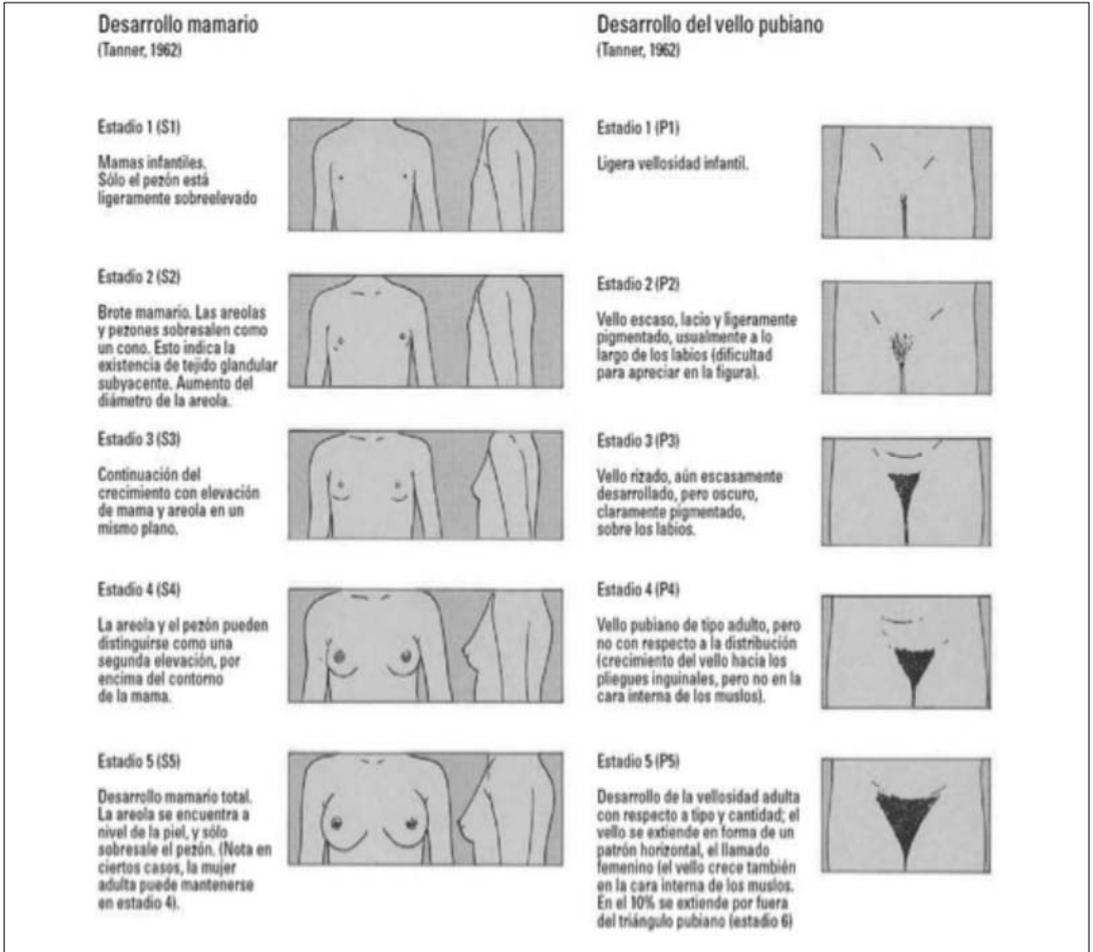


Figura 2. Estadios de Tanner.

- Fenotipo/ Índice cintura-cadera (ICC) (circunferencia cintura en cm/circunferencia cadera en cm).
- Tensión arterial, pulso.
- Caracteres sexuales secundarios: estadios de Tanner (Fig. 2).
- Examen de mamas en busca de galactorrea (secreción mamaria espontánea y bilateral).
- Piel: "lanugo", hirsutismo, atrofia, seborrea, acné.
- Signos de androgenización: hirsutismo, hipertricosis, acné, seborrea, alopecia, acantosis nigricans.
- Exploración ginecológica: debe comprender la valoración de genitales externos para descartar clitorimegalia, himen imperforado etc. y de genitales internos para valorar una adecuada estrogenización y descartar patología uterina u ovárica.
- Se debe completar con el estudio ecográfico transvaginal, siempre que sea posible, con el objetivo de:
 - Confirmar la presencia o ausencia de genitales internos (en casos de amenorrea primaria).
 - Valorar el grado de estrogenización a través de las características ecográficas de la línea endometrial
 - Valorar la presencia o la escasez de folículos antrales, aportando datos útiles no sólo para el diagnóstico sino también para el abordaje terapéutico (inducción de la ovulación).

TABLA I ANAMNESIS Y EVALUACIÓN CLÍNICA ORIENTADA AL DIAGNÓSTICO DE LAS AMENORREAS

Hallazgos	Asociación amenorrea
Historia familiar	
Defectos genéticos	Amenorrea primaria
Historia menstrual madre, hermanas	Retraso constitucional puberal
Historia personal	
Actividad sexual	Embarazo
Ejercicio, pérdida de peso, enf. Crónicas, drogas	Amenorrea hipotalámica
Menarquía y historia menstrual	Primaria versus secundaria
Uso de fármacos	Hiperprolactinemia
RT pélvica	Fallo ovárico prematuro
QT o RT SNC	Amenorrea hipotalámica
F. psicosociales, nutricionales y ejercicio	Anorexia, bulimia
Examen físico general	
Medidas antropométricas, curva crecimiento	Retraso constitucional puberal
IMC	SOP
Estadios Tanner	Primaria versus secundaria
Rasgos dismórficos	Síndrome de Turner
Estrías, Hipertensión, obesidad central, giba	Síndrome de Cushing
Anosmia	Síndrome de Kallmann
Dolor cíclico abdominal	Agenesia mülleriana
Galactorrea, cefalea, alteraciones visuales	Tumor hipofisario
Hirsutismo o acné	SOP
Signos y síntomas de patol.tiroidea	Enf. tiroidea
Síntomas vasomotores	Fallo ovárico prematuro
Examen ginecológico	
Útero rudimentario o ausencia con vello pubiano	Agenesia mülleriana
Septo transverso, himen imperforado	Obstrucción tracto genital
Virilización, clitoromegalia	Tumor secretor andrógenos
Vello pubiano, gen.ext. femeninos, testes no descendidos	Síndrome inesibilidad andrógenos

Master-Hunter T. *Am Fam Physician* 2006.

- Palpación abdominal e inguinal en busca de hernias.
- Evaluación de signos clínicos de patología tiroidea.
- Evaluación de signos y síntomas de patología suprarrenal (enf. Addison, enf. Cushing)
- Examen neurológico mínimo si procede por interrogatorio: campimetría por confrontación, valoración movimientos oculares.

La tabla I extraída de un artículo de la Sociedad Americana de Médicos de Familia⁽⁵⁾, puede ser de gran ayuda, pues intenta realizar asociaciones de hallazgos clínicos ya sea de la historia familiar como de la personal con los diferentes tipos de amenorrea.

ANALÍTICA

Analítica general

La analítica general deberá incluir un hemograma, unas pruebas de funcionalismo renal y hepático, una glicemia y un ionograma.

El embarazo es la primera causa de amenorrea que debemos descartar. Probablemente habrá algunos casos de amenorrea primaria en donde no será necesario hacerlo, pero en la mayoría de casos es preceptivo⁽⁴⁻⁷⁾.

Determinaciones hormonales basales

Las hormonas basales que nos aportan más información son la FSH, LH, 17 beta estradiol, PRL y TSH.

La ASRM^(7,8) sólo considera absolutamente necesarias la FSH, la PRL y el test de embarazo. Si bien es cierto que podemos descartar prácticamente todas las causas de amenorrea con estas tres determinaciones, el añadir una LH, un 17 beta estradiol y una TSH al examen basal, no incrementa excesivamente el coste del estudio y sí que aporta información adicional relevante que nos puede ayudar en la orientación diagnóstica.

El momento óptimo para realizar la analítica también puede mostrar cierta discrepancia, dos posibilidades:

- Entre el primer y el quinto día tras privación con gestágenos (10 mg medroxiprogesterona (MAP) vía oral durante 5 días).
- De forma aleatoria sin privación.

Hay autores⁽⁹⁾ que apoyan la no privación hormonal antes de la analítica basal, argumentando los posibles efectos de los gestágenos exógenos sobre las determinaciones hormonales basales. Hay otros autores⁽¹⁰⁾ que afirman que si el test de gestágenos se realiza con progesterona natural micronizada, la supresión hormonal inducida es menor que la producida por el MAP.

Si se deciden realizar las determinaciones hormonales de forma aleatoria, éstas deberán ser interpretadas en el contexto de los cambios que experimentan dichas hormonas a lo largo del ciclo menstrual. Si aún así tenemos dudas, podemos solicitar una progesterona que nos confirmará la presencia o ausencia de ovulación.

Interpretación de la analítica hormonal basal

La amenorrea central sea cual sea la causa orgánica o funcional que la origine, va asociada a niveles normales o bajos de FSH y/o LH, el cociente LH/FSH suele estar invertido (niveles más bajos de LH que de FSH) y generalmente los niveles de estradiol suelen mostrarse bajos, aunque excepcionalmente puede haber cierto grado de estrogenización y encontrar unos niveles de estradiol prácticamente normales. El tiempo de amenorrea, los hallazgos clínicos y ecográficos nos ayudaran a valorar la situación de hipoestrogenismo^(7,8,11).

En el caso de la hiperprolactinemia, estas concentraciones elevadas de PRL inhiben la secreción pulsátil de GnRH, lo que conduce a una amenorrea de ori-

gen hipofisario. Va asociada a niveles normales o bajos de FSH y/o LH y con niveles de estradiol bajos.

Dentro de la amenorrea gonadal podemos considerar:

- Una patología principalmente orgánica con disminución de la reserva folicular y fallo ovárico (fallo ovárico prematuro-FOP), que cursa con unos niveles elevados de gonadotrofinas. y con unos niveles bajos de estrógenos.
- Una patología funcional con reserva folicular normal y valores normales de estradiol y bajos o normales de gonadotrofinas, pero foliculogénesis alterada secundariamente por distintas endocrinopatías como el Síndrome del ovario poliquístico (SOP).

Por último, en las amenorrea genital, podría establecerse una diferenciación dependiendo si la causa del problema se encuentra a nivel uterino o a nivel vaginal. Se trataría en todo caso de patología orgánica que impediría la adecuada respuesta del endometrio con proliferación y posterior privación, o bien el normal flujo de menstruación hacia genitales externos y el exterior, pero en todo caso con niveles de gonadotrofinas, estradiol y prolactina dentro de los límites de normalidad.

ECOGRAFÍA

La ecografía basal, sobretudo la ecografía vaginal, debería tener más protagonismo en el diagnóstico de la amenorrea, ya que puede aportar una información relevante para el caso con el mínimo intervencionismo. Aparte de confirmar la presencia o ausencia de genitales internos (en casos de amenorrea primaria), podemos valorar el grado de hipoestrogenismo a través de las características ecográficas de la línea endometrial y la presencia o la escasez de folículos antrales, aportando datos útiles no sólo para el diagnóstico sino también para el abordaje terapéutico (inducción de la ovulación).

TESTS DIAGNÓSTICOS

Actualmente se pone en duda la sistematización de estos tests diagnósticos. En ocasiones pueden ser de ayuda pero en general no se consideran imprescindibles⁽¹²⁾. En el caso de las amenorreas centrales, siem-

TABLA II TESTS PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Fármaco	Dosis	Duración
Test gestágeno		
Acetato medroxiprogesterona (MAP)	10 mg/día vía oral	5-7 días
Progesterona natural micronizada	100-200 mg/día vía oral	5-7 días
Progesterona micronizada en gel (4-8%)	Vía vaginal cada día	6 aplicaciones
Test estrógenos-progesterona		
Estrógenos equinos conjugados + o valerianato de estradiol + progesterona micronizada o MAP	2,5 mg/día vía oral	21 días
10 mg/día vía oral	2 mg/día vía oral	21 días
	200-300 mg/día	
	7-10 últimos días	

pre que sea posible evaluar el grado de hipoestrogenismo por clínica y/o por ecografía, ya no sería necesaria la realización del test de gestágenos para confirmar la ausencia de menstruación (Tabla II).

Test de gestágenos

- Valora: si tras la administración de progesterona se produce una hemorragia por privación. Esta sólo será posible si se produce una proliferación endometrial adecuada secundaria a unos niveles de estrógenos endógenos suficientes.
- Pauta:
 - Acetato de medroxiprogesterona (MAP) (Progevera®) 10-15mg/día vía oral 5-7 días
 - Progesterona natural micronizada (Progeffik®, Utrogestan®) 100-200mg/día 5-7 días
- Interpretación:
 - Positivo:
 - El canal genital está intacto
 - Descarta amenorrea central y/o fallo ovárico prematuro
 - Negativo:
 - Posible canal genital está alterado
 - No hay suficiente proliferación endometrial (alteración Hipotálamo-Hipofisaria o gonadal más severas).
- Limitaciones:
 - Falsos positivos: más de un 20% de mujeres con oligo o amenorrea en las que los estrógenos están presentes no presentan sangrados por privación.
 - Falsos negativos: el sangrado por privación puede ocurrir en más del 40% de mujeres con

amenorrea inducida por estrés, pérdida de peso, ejercicio o hiperprolactinemia en donde la producción estrogénica está reducida⁽¹³⁾ y en más de un 50% de mujeres con fallo ovárico⁽¹⁴⁾.

Test de estrógenos-progesterona

- Valora. Si tras la administración secuencial de estrógenos y progesterona, se consigue una proliferación endometrial adecuada y con ello una hemorragia por privación.
- Pauta:
 - Preparados secuenciales que contengan estrógenos y progesterona: Progyluton®, Duofemme®, etc.
 - Administración de forma secuencial, estrógenos seguidos de progesterona:
 - Estrógenos conjugados (Equin®) 2,5 mg/día 3 semanas + 10 mg MAP (Progevera®) vía oral los últimos 5-7 días.
 - Valerianato de estradiol (Progynova®) 2 mg/día vía oral, 3 semanas + progesterona micronizada (Progeffik®, Utrogestan®) 300 mg/día 10 últimos días.
- Indicación: cuando el test de progesterona es negativo.
- Interpretación:
 - Positivo:
 - Explica la existencia de un estado hipoestrogénico gonadal (amenorrea central)
 - Confirma un tracto genital intacto.
 - Negativo:
 - Sospechar alteraciones en el tracto genital (amenorrea genital).

Probablemente podríamos omitir este test diagnóstico en la mayoría de las ocasiones. Básicamente nos demora el diagnóstico final sin aportarnos nuevos datos que no nos hayan aportado ya las exploraciones previas.

Test de estimulación de GnRH

- Indicación: Sospecha de alteración Hipotalámica/Hipofisaria.
Diagnóstico diferencial entre etiología hipotalámica e hipofisaria
- Pauta: administración de 100 mcg. GnRH en bolus endovenoso: determinación de LH y FSH basal a los 30' y 60'
- Interpretación:
 - Positivo:
 - Si se doblan los niveles de FSH y LH a los 30' y a los 60'.
 - Se confirma la integridad hipofisaria
 - Negativo:
 - Probable etiología hipofisaria
- Limitaciones:
 - Existen pocas formas puras de amenorrea hipofisaria.
 - Elevado porcentaje de falsos negativos. La hipófisis precisa impregnación previa de GnRH y estrógenos.
 - Si es negativo, repetir el test previa impregnación estrogénica.

La utilidad de este test es controvertida^(15,16) puesto que la incidencia de cuadros puros de origen hipofisario es muy baja en relación a las causas hipotalámicas y en segundo lugar existe un porcentaje de falsos negativos no despreciable, debido a que la hipófisis precisa para su correcto funcionamiento la impregnación previa de GnRH y estrógenos, que incrementan la síntesis de gonadotropinas. Es por eso que, estando íntegra la función hipofisaria, la respuesta a la GnRH es baja si no existe un cebado previo de la célula gonadotropa. Si esto se sospecha, deberá repetirse el test tras la administración de estrógenos o de la bomba pulsátil de GnRH.

TEST POSITIVO → ORIGEN HIPOTALÁMICO

TEST NEGATIVO → PROSEGUIR ESTUDIO HIPOFISIS

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Resonancia nuclear magnética (RNM / Tomografía computarizada (TC): cuando la amenorrea persiste y el estrés, el ejercicio y la pérdida de peso se han excluido como causas, las pruebas de imagen (RNM y/o TAC) deben indicarse para descartar patología orgánica en SNC, hipófisis o hipotálamo.

Campimetría: deberá realizarse en casos de hiprolactinemia no funcional, en la pueda existir afectación de la agudeza visual por compresión de los quiasmas ópticos.

Olfatometría: permite detectar la presencia de bulbos olfatorios y la integridad de los surcos olfatorios si sospechamos un Sdme. de Kallmann. Destacar que este síndrome no siempre cursa con anosmia ya que el defecto de migración axonal olfatoria puede ser parcial, por lo que esta prueba complementaria también está limitada a casos concretos.

Histeroscopia/ Histerosonografía/ RNM pélvica: para valoración complementaria de la integridad del tracto genital.

Ecografía renal y/o Urografía: indicada en casos de sospecha de anomalías renales asociadas a malformaciones uterinas.

Estudios genéticos: Deberá realizarse el cariotipo ante una amenorrea primaria, y también en el fallo ovárico prematuro. También es recomendable en los casos de fallo ovárico prematuro (FOP), realizar un estudio del X Frágil, para descartar la premutación.

Densitometría ósea: En los casos de amenorrea prolongada para valorar posible osteoporosis y plantear tratamiento.

Laparoscopia: en casos muy seleccionados, tiene más interés desde el punto de vista terapéutico que diagnóstico de la amenorrea.

Interconsulta con otros especialistas (neurología, medicina interna, endocrinología, neurocirugía etc.) cuando la amenorrea es sólo el primer síntoma de otras patologías que competen a otras especialidades.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Existen diversos algoritmos diagnósticos: de La Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción (ASRM)^(7,8), de La Sociedad Americana de Médicos de Familia (AAFP)⁽⁵⁾, la ESHRE no dispone de protocolo

TABLA III DIAGNÓSTICO DE LA AMENORREA: ESQUEMA DE VISITAS

Primera visita

- Anamnesis y exploración
- T. Embarazo, FSH, LH, E2, PRL, TSH (requerimientos mínimos)
- Ecografía
- Test. Gestágenos (opcional)

Segunda visita

- Primera orientación diagnóstica
- Estudios complementarios (requerimientos opcionales)

Tercera visita

- Diagnóstico final
- Plan terapéutico: con o sin deseo genésico

los propios para la evaluación y diagnóstico de la amenorrea.

El Grupo de Interés de Endocrinología y Reproducción (GIER) de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), ha elaborado un algoritmo de la amenorrea que pretende englobar lo bueno de los anteriores, mejorando los aspectos de rentabilidad y efectividad de las visitas realizadas con el objetivo alcanzar el diagnóstico lo antes posible. El esquema de visitas quedaría resumido en la Tabla III y el algoritmo en la Figura 3.

En cuanto a la hiperprolactinemia el algoritmo diagnóstico del esquema propuesto por Espinós y Cornet, 2009⁽¹⁷⁾ es claro y didáctico.

CONCLUSIONES

Para el estudio y diagnóstico de la amenorrea serán necesarias: la anamnesis, la exploración física, la analítica general con determinaciones hormonales basales y las pruebas complementarias.

En el 80-85% de ocasiones se puede llegar al diagnóstico sólo con una anamnesis exhaustiva y una exploración detallada. Si además tenemos la opción de practicar una ecografía y unas determinaciones hormonales basales, prácticamente el caso quedará orientado en más del 90% de ocasiones.

La analítica basal hormonal debe incluir la determinación de: LH, FSH, Prolactina, TSH, estradiol y progesterona.

La ecografía (transvaginal siempre que sea posible) será un utensilio básico en el estudio de las amenorreas.

Los test funcionales para el diagnóstico diferencial deben realizarse e interpretarse según el contexto clínico y analítico.

Las exploraciones complementarias se realizarán en función de las pruebas anteriores.

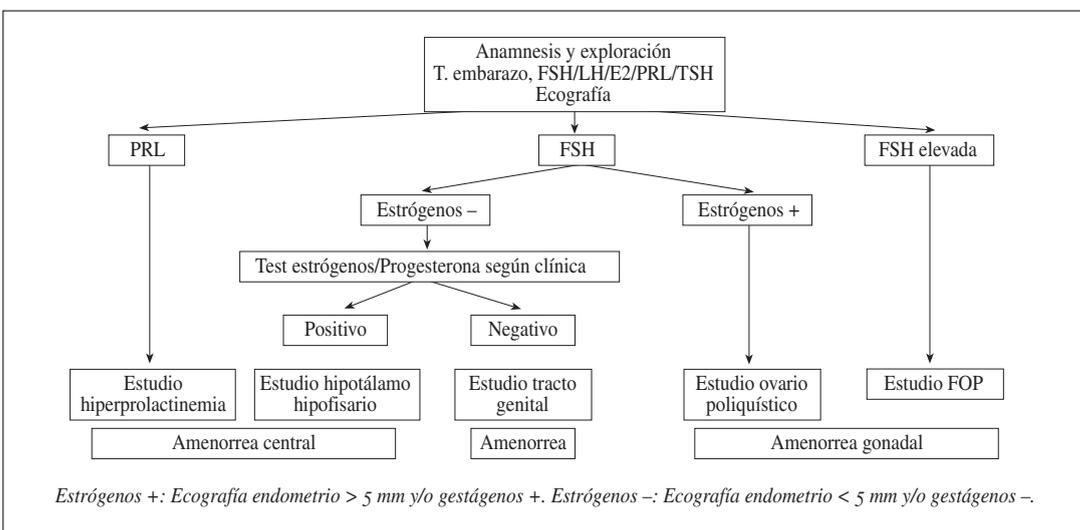


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de las amenorreas (GIER 2009).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lunenfeld B, Insler V. Classification of amenorrhoeic states and their treatment by ovulation induction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1974;3: 223-37.
2. Insler V. Gonadotrophin therapy: new trends and insights. *Int J Fertil* 1988;33:85-97.
3. Herrero J, Cabero C, Valdés O. Amenorrea hipotalámica. En: García Velasco JA, editor. Cuadernos de Medicina Reproductiva. Alteraciones endocrinológicas en Medicina Reproductiva 2009;15 (2). Adalia farma S.L. Madrid, España; 2009. p.35-41.
4. Amenorreas: concepto y clasificación. 1999 En: Endocrinología Reproductiva y Esterilidad. Patologías y diagnóstico. Protocolos ProSEGO. www.sego.es
5. Master-Hunter T, Heiman D. Amenorrhea: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 2006;73:1374-82
6. Speroff L, Fritz M. Amenorrea. En: Speroff L, Fritz M (eds). *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, EEUU; 2006. p. 401-63.
7. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2006;86 (Suppl 4):148-55
8. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2008;90 (Suppl 3): 219-25.
9. Taylor AE, Mc Court B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Jul;82(7):2248-56.
10. Woods KS, Reyna R, Azziz R. Effect of oral micronized progesterone on androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002 Jun; 77(6):1125-7.
11. Rothman M, Wierman M. Female hypogonadism: evaluation of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Pituitary* 2008;11:163-169.
12. Tur R, Chueca A, Colomé C. Amenorreas hipotálamo-hipofisarias. Hiperprolactinemias. En Bajo Arenas JM, Coroleu Lletget B editores. *Fundamentos de Reproducción*. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia 2009. p. 124-32.
13. Nakamura S, Douchi T, Oki T, Ijuin H, Yamamoto S, Nagata Y. Relationship between sonographic endometrial thickness and progestin-induced withdrawal bleeding. *Obstet Gynecol* 1996; 87:722-5.
14. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53:804-10.
15. Calaf J, Espinós JJ. Amenorrea hipotalámica. En: Cabero L, Cabrillo E, Abad L et al, editores. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Editorial Médica Panamericana S.A. Madrid, España; 2003. p. 1313-19.
16. Herrero J, Cabero C, Valdés O. Amenorrea hipotalámica. En: García Velasco JA, editor. Cuadernos de Medicina Reproductiva. Alteraciones endocrinológicas en Medicina Reproductiva 2009;15 (2). Adalia farma S.L. Madrid, España; 2009.p.35-41.
17. Espinós JJ, Cornet A. Hiperprolactinemia. En: García Velasco JA, editor. Cuadernos de Medicina Reproductiva. Alteraciones endocrinológicas en Medicina Reproductiva 2009;15 (2). Adalia farma S.L. Madrid, España; 2009. p.79-93.

Amenorrea de causa hipotálamo-hipofisaria

J.J. Espinós

El primer indicador de “normalidad” del ciclo ovulatorio es la regularidad del ciclo, de forma que una mujer con patrón menstrual regular (como indicador de funcionalismo ovárico) es en principio ovuladora; por el contrario, una alteración mantenida en cualquiera de los niveles del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico producirá un trastorno del ciclo menstrual, y por tanto de la fertilidad, manifestándose clínicamente como ataxia menstrual (ciclos <25 días o >35 días) o amenorrea.

No sólo por la interferencia sobre la función reproductora, sino por la morbilidad que conlleva la ausencia de menstruación mantenida, se impone la necesidad de una clasificación diagnóstica que permita la reposición terapéutica específica en función de la etiología.

AMENORREAS DE ORIGEN HIPOTALÁMICO

La amenorrea de origen hipotalámico se origina por una alteración en la síntesis y/o secreción de GnRH, por una dificultad en el acceso desde el hipotálamo hasta la hipófisis o finalmente por una insensibilidad hipofisaria al estímulo de la GnRH. Todo ello se traducirá en una incapacidad para estimular la síntesis y liberación de gonadotrofinas.

Una forma de clasificar las amenorreas hipotalámicas se basa en la integridad anatómica del hipotálamo, siendo las amenorreas de causa orgánica aquellas en las que las estructuras responsables de la síntesis, vehiculación o recepción de la señal de la GnRH están comprometidas. En cambio, las amenorreas funcionales

obedecen al bloqueo del núcleo arcuato similar al que se produce en periodo prepuberal, en respuesta al estrés, ejercicio físico y modificación en los hábitos alimentarios.

Dentro de las *amenorreas orgánicas*, las formas más frecuentes son las congénitas que clínicamente suelen caracterizarse por amenorrea primaria en la mujer y ausencia de desarrollo puberal o hipogonadismo en el varón. Según los niveles de alteración se pueden distinguir desde un defecto en la migración de las neuronas productoras de GnRH (lo que en la actualidad se conoce como Síndrome de Kallmann)(SK), hasta alteraciones en su síntesis (relacionadas con el gen que codifica para la GnRH) o en la capacidad de respuesta hipofisaria a la GnRH por ausencia de receptores específicos, situaciones estas últimas encuadradas dentro del término genérico de hipogonadismos hipogonadotropos idiopáticos (HHI).

La incidencia aproximada del síndrome de Kallmann es de 1 de cada 10.000 a 86.000 individuos, siendo la relación varones/mujeres de 2.3/1 a 3.9/1. En principio se pensó que la enfermedad se transmitía de forma recesiva y ligada al cromosoma X. El gen responsable, KAL o KALIG 1, fue aislado en la región pseudoautosómica del brazo corto del cromosoma X (Xp22.3). Sin embargo, no se han demostrado mutaciones del gen KAL en mujeres por lo que podrían existir otras formas de herencia monosómica dominante o recesiva o mutaciones de los fragmentos de KAL no codificados. El gen KAL codifica una proteína extracelular aminoglicosilada, la anosmina 1 del tipo de adhesión celular (N-CAM) coparticipe en el

proceso de migración de las neuronas de GnRH por lo que su ausencia de lugar a alteraciones en su proceso de migración a través de los nervios vomeronasal, olfatorio y terminal asociándose una hipoplasia o agenesia de bulbos y surcos olfatorios. Asimismo este gen se expresa en la médula espinal, las células de Purkinje del cerebelo, los núcleos oculomotores y las células mesenquimales (faciales, vasculares y del meso/metanefros). Las pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo (HH) de origen congénito sin anosmia son en la actualidad catalogadas como casos idiopáticos. El defecto se podría encontrar en los genes que codifican para la GnRH localizado en el cromosoma 8 (8p21-8p11.2) o para su receptor en la célula hipofisaria. Existe una cepa de ratones (hipogonadales o hpg) en los que la delección de este gen se acompaña de un hipogonadismo. Este modelo animal no ha podido ser corroborado en el humano ya que hasta ahora no se han apreciado delecciones, polimorfismos o mutaciones puntuales.

Las anomalías genéticamente predeterminadas del receptor se han detectado mutaciones en un 2,2% de todos los casos y hasta en un 7,1% de las familias con una mujer afecta. Básicamente se han descrito dos tipos de defectos heterocigóticos: el primero que limita la capacidad de unión de la GnRH a su receptor y el segundo, en el que manteniéndose la capacidad de unión existe un fallo postreceptor con disminución de la actividad fosfolipasa C de manera que se requieren 10 veces más cantidad de GnRH para producir el 50% del máximo incremento del IP3.

Entre las *anomalías adquiridas* se encuentran cualquier lesión que afecte a la zona del núcleo arcuato o a sus vías eferentes como los procesos infecciosos del SNC (meningitis tuberculosa, abscesos de la base, etc.), traumatismos craneoencefálicos o lesiones tumorales (disgerminomas, gliomas, meningiomas, craneofaringiomas). La presencia de granulomas sobre el tallo o región hipofisaria presentes en enfermedades sistémicas (sarcoidosis, histiocitosis X, hemocromatosis), irradiación o cirugía previa sobre esta zona, pueden comportar lesiones que limiten la producción de GnRH, bien por destrucción directa o indirectamente por compresión del sistema de comunicación.

Los defectos hipotalámicos orgánicos se manifiestan clínicamente en forma de amenorrea primaria (básicamente los de origen genético) o secundaria. En am-

bos casos existe una anovulación hipoestrogénica, con una afectación de aquellas estructuras dependientes del metabolismo estrogénico y una alteración de la función reproductora. En los HH de base genética existe una gran variedad fenotípica aunque suelen presentar un hábito eunucoide con predominio de las extremidades por la fusión tardía de los cartílagos de crecimiento. El útero suele ser hipoplásico y las gónadas pequeñas con numerosos folículos primordiales y primarios. En el SK la anosmia es un síntoma acompañante característico pero inconstante en su presentación y por otra parte, no siempre es total, ya que son posibles vías accesorias de olfacción a través de ramas del glosofaríngeo. Otras manifestaciones son las malformaciones de la línea media como labio leporino con fisura palatina, la catarata bilateral, la implantación baja de los pabellones auriculares y anomalías ureterales al igual que la ceguera para los colores y las malformaciones esqueléticas. En los casos adquiridos al fallo reproductivo se asocia el fallo de otras líneas endocrinas, signos de hipertensión endocraneal o alteraciones sensoriales. Cuando existe compromiso vascular en el sistema portal, puede aparecer hiperprolactinemia por limitación del acceso dopaminérgico a las células lactotropas, o diabetes insípida cuando la afectación de la zona posterior del tallo dificulta el acceso de ADH a la neurohipófisis.

Las *amenorreas hipotalámicas funcionales* son consecuencia de agresiones externas de tipo psíquico, físico o nutricional. Fisiopatológicamente comparten un elemento común: la limitación en la actividad pulsátil del núcleo arcuato. El factor liberador de corticosteroides suprime la actividad eléctrica del generador de pulso hipotalámico disminuyendo la pulsatilidad del GnRH y los niveles circulantes de LH. Esta acción parece estar mediada a través de los opiáceos endógenos y es independiente del hipercortisolismo. Lo más probable es que el mecanismo de bloqueo, sea más complejo y multifactorial. Se han descrito tres situaciones que de forma aislada o superponiéndose pueden dar lugar a un HH funcional: la pérdida de peso, el ejercicio físico y los factores psicógenos.

La pérdida de peso, independientemente de la causa se acompaña de retraso puberal, menarquia tardía y amenorrea en especial si el componente adiposo de la masa corporal total desciende por debajo del 20%. El metabolismo energético juega un papel determinan-

te tanto si su reducción se deriva de la restricción alimentaria o del incremento del gasto. Entre los mecanismos responsables se ha señalado el papel del tejido graso como aromatizador de andrógenos a estrógenos y la posibilidad de que en caso de falta de tejido adiposo los estrógenos se metabolizarían preferentemente a catecolestrogonos en vez de hacerlo a estríol, potenciando el control dopaminérgico de la secreción de GnRH. También se ha observado una correlación entre la práctica de ejercicio físico, un retraso en la edad de la menarquía y la incidencia de trastornos menstruales y amenorrea. La incidencia de estas alteraciones es también variable dependiendo del tipo de deporte practicado (más en deportes sobre tierra y al aire libre) y de las características individuales. Para un mismo deporte existe una buena correlación entre la cantidad absoluta de ejercicio realizado y la gravedad de la disfunción menstrual. También existe una relación con el momento en que se inició el deporte ya que un inicio precoz no sólo conlleva un retraso puberal sino que la incidencia de amenorrea secundaria es también más alta. En ocasiones no existe un aporte dietético adecuado para el esfuerzo físico que se realiza. De hecho, cuando se compensa la ingesta calórica con relación al gasto se restablecen los ciclos menstruales independientemente de la cantidad de ejercicio físico realizado. Sin embargo, el aporte calórico no constituye el único factor ya que en los períodos que el ejercicio se interrumpe se recupera la función menstrual. También debe considerarse el efecto relevante de la tensión emocional cuando se trata de participantes en alta competición. Algunos casos de amenorrea hipotalámica aparecen en relación con formas depresivas larvadas que reflejan un conflicto con el medio. Se trata de jóvenes que se enfrentan a situaciones conflictivas personales, familiares y laborales o estudiantiles. Aparentemente están bien acopladas al ambiente y no son conscientes de su estado. La paciente típica es una adolescente de nivel socioeconómico medio o alto que además de su horario académico o laboral ocupa su tiempo libre con múltiples actividades en las que además trata de destacar. Suele acompañar una sentido bajo de autoestima y la sensación personal de una falta de control sobre las múltiples actividades desarrolladas. En un ámbito subclínico suelen quedar los trastornos dietéticos. La anorexia nerviosa constituye un grado avanzado de amenorrea hi-

potalámica. Su incidencia ha aumentado mucho (1 de cada 150 a 500 mujeres), especialmente entre las adolescentes. Se considera que el 50% de pacientes con anorexia nerviosa desarrollan procesos bulímicos siendo en estos casos más patente la ansiedad y la depresión. También es característico un deseo de mantener una estética corporal correspondiente a un estado prepuberal con el objeto de eludir la feminidad. Los casos graves se acompañan de hipocaliemia, hipoalbuminemia, anemia que puede llegar a la pancitopenia e hipercolesterolemia y las alteraciones del sistema inmunitario. Un 50% presentan diferentes grados de diabetes insípida como consecuencia de una disfunción hipotalámica en la regulación de la vasopresina. En concordancia con los estados de bajo gasto metabólico hay un aumento de la sensibilidad a la insulina y una reducción de las concentraciones de glucosa e insulina.

El estado hipoestrogénico que acompaña tanto a las formas congénitas como a las funcionales repercute negativamente sobre la masa ósea y favorece la aparición de fracturas (tanto las espontáneas como las posttraumáticas). El principal factor condicionante de la osteoporosis es el déficit hormonal a las que se ha de asociar la malnutrición y el escaso aporte energético, el hipercortisolismo, el hiperparatiroidismo secundario a la baja ingesta de calcio y vitamina D y/o los niveles subóptimos de IGF 1. Se aprecian diferencias significativas en la densidad mineral ósea a partir de los 4-6 meses de amenorrea. Estas diferencias se acentúan si el inicio de la amenorrea es precoz (cercano a la menarquía), el peso es bajo o se acompaña de hipercortisolismo o bajas concentraciones de andrógenos. El hueso trabecular ante una situación de déficit hormonal será el primero el más precoz y mayormente afectado.

AMENORREAS DE ORIGEN HIPOFISARIO

La *hiperprolactinemia* constituye una de las alteraciones del eje neuro-endocrino más común en la vida reproductiva de la mujer. La clasificación de las hiperprolactinemias permite distinguir cinco grupos: la etiología más frecuente es la yatrogénica. Es secundaria a la ingesta de sustancias farmacológicas que alteran el sistema de regulación negativo que ejerce la dopamina. En la práctica pueden dividirse en dos gru-

pos: los preparados que actúan a nivel hipotalámico interfiriendo la síntesis y la liberación de dopamina o disminuyendo sus reservas y los fármacos que actúan sobre la hipófisis bloqueando la fijación al receptor de la dopamina o alterando los mecanismos postreceptor. La hiperprolactinemia refleja se produce como consecuencia de un estímulo anómalo del arco reflejo que existe entre la mama y la hipófisis y que es vehiculado por las vías neuronales aferentes de la médula espinal. Activan este reflejo las lesiones torácicas, las cicatrices dolorosas postcirugía mamaria, las fracturas costales con lesión de los nervios intercostales, el herpes zoster, las quemaduras o las lesiones medulares. El hipotiroidismo primario se asocia en un 10-40% de los casos a hiperprolactinemia en la mayoría de los casos leve. Se ha atribuido al efecto estimulador que tendría la TRH sobre las células lactotropas que gozarían de una sensibilidad superior. Otras causas de hiperprolactinemia son las enfermedades hepáticas avanzadas, las enfermedades renales que requieren diálisis, la insuficiencia adrenal, el estrés crónico, el atletismo de alta competición o los estados hiperandrogénicos (síndrome del ovario poliquístico o formas parciales de hiperplasia suprarrenal congénita). El término de hiperprolactinemia idiopática se utiliza cuando se han descartado todas las etiologías conocidas. Se cree que más de un 50% de estos casos corresponden a pequeños prolactinomas que no pueden ser identificados con los métodos de diagnóstico habituales. Los adenomas productores de PRL son las tumoraciones más frecuentes de la hipófisis constituyendo entre un 30-40% de todos los adenomas hipofisarios intervenidos quirúrgicamente o el 40% de todos los detectados de forma accidental tras autopsia. En su génesis se han involucrado las alteraciones del genoma que originarían mutaciones clónicas celulares (proto-oncogenes activados que modificarían los procesos de fosforilación, transmisión vía GTPasas y/o transcripción del DNA, demostrándose en prolactinomas mutaciones puntuales de ras, c-fos o hst o deleciones en los genes supresores de tumores) junto a factores promotores y/o facilitadores (disminución del tono dopaminérgico o una sensibilidad menor a la dopamina debido a una disminución del número y/o la afinidad de los receptores D2-dopaminérgicos).

Los adenomas productores suelen ser tumoraciones benignas de crecimiento lento que en sus orígenes

estarían constituidas por una zona de hiperplasia focal que más tarde evolucionaría a un microprolactinoma (adenomas de un diámetro inferior a 10 mm) y finalmente a un macroprolactinoma. En sólo un 7% de los prolactinomas se aprecia una progresión. En casos muy excepcionales existe un comportamiento agresivo con crecimiento rápido e invasión de estructuras vecinas. Durante la gestación en un 5% de pacientes se aprecia un aumento del volumen del microadenoma y en un 40% de estos casos se acompañará de sintomatología clínica. Para los macroadenomas el crecimiento tumoral sintomático se apreciará en un 15 a un 35% de todos los casos.

Clásicamente la hiperprolactinemia se ha identificado con la existencia de amenorrea y galactorrea. Las alteraciones del ciclo menstrual son el síntoma más frecuente. Cuando se asocian a galactorrea hasta en un 80-90% de los casos la PRL está elevada. Existe una buena correlación entre el tamaño tumoral, el grado de hiperprolactinemia y la severidad de las alteraciones menstruales. PRL inferiores a 30-40 ng/ml suelen cursar con ciclos ovulatorios y menstruaciones regulares. A medida que aumentan las concentraciones de PRL se evidencian desde insuficiencias luteínicas hasta la anovulación. Ello se traduce clínicamente en oligomenorrea y/o amenorrea. La anovulación es consecuencia de una alteración del eje central con niveles bajos de gonadotrofinas junto a una inversión del cociente LH/FSH. La galactorrea que suele ser bilateral y multiorifical se presenta en un 30-45% de los casos. El hipoestrogenismo se acompaña a largo plazo de un descenso en la densidad mineral ósea. La osteopenia y/o la osteoporosis son equiparables a las inducidas por otras amenorreas de origen central como las asociadas al estrés o al ejercicio. En muy pocos casos el comportamiento de la tumoración es agresivo apreciándose un crecimiento local acelerado. El efecto masa del adenoma puede dar lugar a cefaleas en un 50-75% de las pacientes sin que exista una correlación clara con el tamaño del tumor o su extensión suprasellar. Las cefaleas, que se suelen localizar en zonas frontales, orbitales y temporales con sensación de embotamiento se deben a una compresión del diafragma sellar. Cuando existe extensión suprasellar son características las alteraciones visuales por compresión del quiasma óptico (hemianopsia bitemporal, parálisis de los pares craneales III y IV), la hidrocefalia, la rino-

rrea de líquido cefalorraquídeo y la disfunción hipotalámica. Otra consecuencia rara del efecto masa es el panhipopituitarismo con afectación en grado variable de todas las líneas hipofisarias.

Los *tumores productores de GH* son el 20-35% de los tumores hipofisarios. Se producen como consecuencia de anomalías intrínsecas de las células hipofisarias secundaria a mutaciones en las proteínas Gs, alteraciones en los genes supresores de tumores junto a un control hipotalámico anómalo (hiperproducción de GH-RH, regulación anormal de los receptores de GH-RH en la célula somatotropa y/o alteraciones postreceptor). La acromegalia es una enfermedad con una reducida prevalencia que afecta a 1 de cada 15 a 25000 individuos distribuyéndose de forma equitativa entre ambos sexos. Las pacientes afectas de acromegalia presentan una mortalidad entre 2 y 3 veces superior. Las principales causas que gravan la mortalidad son las enfermedades cardiovasculares (en especial los accidentes cerebrovasculares) y las respiratorias. Las alteraciones más significativas sobre el sistema reproductivo son las alteraciones menstruales (amenorrea u oligomenorrea) afectando a un 70-75% de las pacientes. Existe una relación directa entre las concentraciones de GH, el volumen de la silla turca y la severidad de las alteraciones menstruales. Un 10% de casos presentan galactorrea, incluso con concentraciones normales de prolactina. También se ha descrito la asociación de acromegalia y anovulación hiperandrogénica (hirsutismo, acné y ovarios poliquísticos) siendo frecuente en estos casos el hiperinsulinismo, la insulinoresistencia y la acantosis nigricans. El estímulo de la GH sobre los órganos reproductivos induce una hipertrofia de los mismos, pero sólo si se mantiene indemne el estímulo gonadotropo, ya que en caso contrario se produce una atrofia progresiva. En las pacientes con ciclos menstruales regulares es posible la gestación sin que existan evidencias de un incremento de la morbimortalidad feto-materna. En algunos casos se ha descrito un empeoramiento más pronunciado de la sintomatología clínica de la madre probablemente como consecuencia de la sobreexposición a IGF 1 de origen placentario. El efecto masa del adenoma puede dar lugar a cefaleas en un 50-75% de las pacientes que se suelen localizar en zonas frontales, orbitales y temporales con sensación de embotamiento se deben a una compresión del diafragma sellar.

Cuando existe extensión suprasellar son características las alteraciones visuales por compresión del quiasma óptico (hemianopsia bitemporal, parálisis de los pares craneales III y IV), la hidrocefalia, la rinorrea de líquido cefalorraquídeo y la disfunción hipotalámica. Otra consecuencia del efecto masa es el panhipopituitarismo con afectación en grado variable de todas las líneas hipofisarias.

Los *tumores productores de TSH* constituyen una entidad de escasa incidencia habiéndose descrito algo más de un centenar lo que representa globalmente entre un 1% y un 3% de todos los adenomas hipofisarios. La mayoría de estas tumoraciones se localizan en una zona limitada de la parte anterior de la adenohipófisis. Los posibles factores etiológicos son el hipotiroidismo de larga evolución y la expansión clonal de células genéticamente anormales. En la mayoría de los casos que se han publicado las manifestaciones predominantes son los síntomas del hipertiroidismo y el bocio difuso. Se puede producir un crecimiento tumoral acelerado y síntomas locales derivados de la compresión tumoral (alteraciones visuales, hipertensión endocraneal, etc.). En un 22 y 10% de los casos estas tumoraciones producen simultáneamente GH o PRL, respectivamente. Ello se traduce en la existencia de síntomas de acromegalia y/o en un síndrome de amenorrea-galactorrea.

Los *tumores productores de gonadotropinas* tiene una incidencia aproximada del 3,5 al 8%. La mayoría producen dímeros de FSH inmunológica y biológicamente activa junto a ambas subunidades. Menos frecuente es la producción de LH que suele acompañarse de concentraciones de testosterona elevada, FSH normal o baja y subunidad alfa elevada. También existen tumoraciones que producen FSH y LH en las que los niveles esteroideos periféricos dependerán de la cantidad de LH secretada. Ocasionalmente el único marcador de estos adenomas es un incremento de la subunidad alfa. En estos casos las concentraciones de LH y FSH suelen ser normales o bajas, los esteroides son bajos y se acompañan de hipogonadismo. Al igual que para el resto de adenomas hipofisarios no conocemos los factores etiológicos existiendo un crecimiento celular anómalo independiente de la influencia hipotalámica y que afectaría a un grupo limitado de células hipofisarias. En la mayoría de mujeres existe una integridad del eje gonadal. Al carecer de sinto-

matología endocrinológica específica la mayoría de casos se diagnostican cuando son grandes tumoraciones y presentan signos de compresión suprasellar. Entre éstos destacan las alteraciones visuales (defectos campimétricos), la parálisis de pares craneales, las náuseas y las cefaleas. Es característica la asociación a un hipogonadismo de origen ovárico de larga evolución que probablemente está condicionado por la presencia de alteraciones de la glicosilación de las gonadotropinas o subunidades biológicamente inactivas.

Por último, los *adenomas no funcionantes* son los que no presentan traducción clínica o asintomáticos. Las alteraciones genéticas que inducen la transformación de una célula progenitora única parecen constituir el principal factor determinante. Sin embargo, existen otros factores somático-ambientales que aunque no intervengan en el inicio sí que promueven el posterior crecimiento tumoral. Se está investigado el papel autocrino y/o paracrino de determinados factores de crecimiento como el IGF 1, el EGF, el FGF o el TGF alfa y beta. Estos tumores no se manifiestan clínicamente hasta que alcanzan un gran tamaño dando lugar a la compresión de estructuras neurológicas próximas, del tallo hipofisario o incluso del resto del tejido hipofisario sano. Las manifestaciones visuales (hemianopsia bitemporal y progresiva pérdida del campo central) son las más prevalentes (un 70% de los casos). Le siguen las cefaleas y la diplopia con oftalmoplejía. Menos frecuentes son los cuadros de hipertensión endocraneal o la rinorrea de líquido cefalorraquídeo. Las manifestaciones hormonales se presentan en un 60-80% de los casos. Dominan el hipogonadismo hipogonadotropo que se traduce en alteraciones menstruales y esterilidad (75-95%) a lo que contribuye la hiperprolactinemia por compresión del tallo hipofisario. De una magnitud similar es el déficit de GH. Menos frecuentes son el hipotiroidismo (20-80%) y la insuficiencia adrenal (35-60%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Axelrod J, Reisine TD: Stress hormones: their interactions and regulation. *Science* 1984; 224:452.
2. Biller BM, Coughlin JF, Saxe V, Schoenfeld D, Spratt DI, Klibanski: Osteopenia in women with hypotthalmic amenorrhea: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1991; 78:996-1001.
3. Boggild MD; Jenkinson S; Pistorello M; Boscaro M; Scarnarini M; McTernan P; Perrett CW; Thakker RV; Clayton RN. Molecular genetic studies of sporadic pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(2):387-92.
4. Casper RC, Eckert ED, Halmi KA: Bulimia: its incidence and clinical importance in patients with anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:1030.
5. Gindoff PR, Ferin M: Endogenous opioid peptides modulate the effect of corticotropin-releasing factor on gonadotropin release in primate. *Endocrinology* 1987; 121:387.
6. Greenman Y; Melmed S. Heterogeneous expression of two somatostatin receptor subtypes in pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(2):398-403.
7. Hardelin JP, Levilliers J, Blanchard S, Carel JC, Leutenegger M y cols: Heterogeneity in the mutations responsible for X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Hum Mol Genet* 1993; 2:373-7.
8. Karga HJ; Alexander JM; Hedley-Whyte ET; Klibanski A; Jameson JL. Ras mutations in human pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(4):914-9.
9. Layman LC, Cohen DP, Jin M, Xie J, Li Z, Reindollar RH y cols: Mutations in gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. *Nature Gen* 1998; 1814-5.
10. Mason AJ, Pitts SL, Nikolics K, Szonyi E, Wilcox JN y cols: A deletion truncating the gonadotropin-releasing hormone gene is responsible for hypogonadism in the hpg mouse. *Science* 1986; 234:1366-71.
11. McComb DJ; Ryan N; Horvath E; Kovacs K. Subclinical adenomas of the human pituitary. New light on old problems. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107(9):488-91.
12. Miller DC. Pathology of craniopharyngiomas: clinical import of pathological findings. *Pediatr Neurosurg* 1994; 21 (Suppl 1):11-7.
13. Molitch ME; Reichlin S. Hyperprolactinemic disorders. *Dis Mon.* 1982; 28(9):1-58.
14. Molitch ME; Russell EJ The pituitary "incidentaloma". *Ann Intern Med* 1990; 112(12):925-31.
15. Renner U; Mojto J; Arzt E; Lange M; Stalla J; Muller OA; Stalla GK. Secretion of polypeptide growth factors by human nonfunctioning pituitary adenoma cells in culture. *Neuroendocrinology.* 1993;57(5):825-34.
16. Salvador J, Sopena M. Tumores hipofisarios no funcionantes. *Endocrinología* 1996; 43(10):350-61.
17. Scheithauer BW; Kovacs K; Randall RV; Horvath E; Laws ER Jr. Pathology of excessive production of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 15(3):655-81.

18. Schwanzel-Fukuda M, Jorgeson KL, Bergen HT y cols: Biology of normal luteinizing hormone-releasing hormone neurons during and after their migration from olfactory placode. *Endocr Rev* 1992; 13:623.
19. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF: Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's Syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *End Rev* 1998; 19:521-39.
20. Snyder PJ. Extensive personal experience: gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(4): 1059-61
21. Snyder PJ. Gonadotroph cell adenomas of the pituitary. *Endocr Rev* 1985; 6 (4):552-63.
22. Thakker RV; Pook MA; Wooding C; Boscaro M; Scannarini M; Clayton RN. Association of somatotrophinomas with loss of alleles on chromosome 11 and with gsp mutations. *J Clin Invest* 1993; 91(6):2815-21.
23. Wade GN, Schneider JE: Metabolic fuels and reproduction in females mammals. *Neurosci Biobehav Rev* 1991; 16:239.
24. Yen SSC. Female hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:2958.

Síndrome de ovarios poliquísticos y resistencia insulínica

A. Polo, J.J. Espinós

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquísticos (SOPQ) es considerado la endocrinopatía más frecuente en mujeres de edad fértil, presentando un prevalencia en la población general, según diversos autores del 4,7 al 8,4%. Sus características clínicas principales son el hiperandrogenismo y la anovulación crónica, siendo su presentación clínica heterogénea. En 1935 Stein y Leventhal lo definieron de forma clara limitándola a una serie de signos y síntomas (obesidad, hirsutismo, infertilidad por anovulación y ovarios de mayor tamaño). Sin embargo, posteriormente se apreció que algunos de estos síntomas que se creían universales a todos los casos, sólo se presentaban en algunas ocasiones, siendo quizás, el ejemplo más característico el de la obesidad. Asimismo conforme se conseguían avances en las diferentes técnicas de laboratorio o de imagen, así como en los conocimientos de la fisiopatología de este complejo síndrome, se iban incorporando nuevas herramientas en el diagnóstico y en el abordaje terapéutico. Con su incorporación fue cambiando el concepto inicial del SOPQ que pasó de ser una enfermedad (entendiendo como esta la presencia de una serie de signos y síntomas característicos a la mayoría de pacientes) a un síndrome (en el que existiría un complejo sintomático que incluiría una variedad de características potenciales cuya presentación no sería común a todos los casos). Sin embargo, parece que este síndrome sigue generando preguntas en lo referente a su etiología y fisiopatología, así como en cuanto a los criterios diagnósticos y/o en cuanto a los tratamientos recomendados.

ASPECTOS GENÉTICOS Y BASES PATOGENICAS

La etiología del SOPQ sigue siendo un enigma aun no del todo resuelto del que conocemos muchas partes del puzzle pero que no acabamos de completar. Tanto el inicio precoz de la sintomatología como el carácter crónico de la enfermedad orientan hacia una base genética. Ello explicaría asimismo la alta prevalencia familiar. En principio Cooper y cols. habían propuesto un pat un tipo de herencia autosómico dominante con una penetrancia superior al 90%, en la que los hombres con calvicie prematura y unas concentraciones más elevadas de andrógenos actuarían como portadores. Sin embargo, también se publicaron otros patrones de herencia como los ligados al cromosoma X, del que se comunicaron deleciones del brazo corto del cromosoma sexual. Hallazgos recientes nos acercan hacia la posibilidad de que nos encontremos ante una enfermedad poligénica con genes protectores y desencadenantes que dependiendo del grado de activación o supresión darían lugar a unas u otras manifestaciones.

La hipótesis patogénica más aceptada en la actualidad indica que, sobre unos ovarios de morfología poliquística, la influencia de “insultos” como obesidad, insulinoresistencia, estrés y desregulación dopaminérgica sería capaz en algunas pacientes de que desarrollen el síndrome clínico en toda su expresión.

CLÍNICA

Las pacientes con SOPQ presentan un amplio espectro clínico incluyendo desde formas leves (pacien-

tes eumenorreicas, escaso hirsutismo y ecografía compatible con ovario poliquístico) hasta las más graves que concuerdan con la descripción clásica de Stein y Leventhal. El cuadro suele iniciarse tras la menarquia y aunque no se han descrito formas de evolución específicas, en un porcentaje elevado de casos el curso es crónico y progresivo con el paso de los años. El síntoma más frecuente son las alteraciones menstruales presentes en un 75-80%. De éstas, un 40-50% cursan con amenorrea y un 25-30% con oligomenorrea. Son en la mayoría de casos la consecuencia de los ciclos anovulatorios y en el resto de insuficiencias del cuerpo lúteo. Un 30-70% de las pacientes presentan esterilidad. Los síntomas asociados al hiperandrogenismo incluyen el hirsutismo (60-70%), el acné (25-30%), la seborrea (10-20%) y la alopecia androgénica. El hirsutismo se caracteriza por un aumento de pelo terminal en las zonas andrógeno-sensibles, preferentemente el labio superior, el mentón y la zona infraumbilical. Raramente se producen síntomas de virilización como la calvicie, la voz ronca, el aumento de masa muscular o la clitoromegalia. La obesidad, que clásicamente constituía síntoma principal, sólo se presenta en un 50% de los casos. Las pacientes obesas presentan un patrón característico masculino, predominando el depósito de tejido graso en la cintura (obesidad de predominio superior, androide o visceral). Esta se suele asociar a IR e hiperinsulinismo y es característica también la presencia de acantosis nigricans (lesiones cutáneas de aspecto negruzco y aterciopeladas en cuello, axilas y pliegues submamaros).

Uno de los aspectos más novedosos e interesantes del SOP ha sido el conocimiento que se ha tenido en los últimos años sobre la presencia en un gran número de mujeres con este síndrome de una insulinoresistencia (IR). Aunque es difícil definirla, Flier y Moller la describieron como una respuesta biológica anormal en los órganos diana, lo que produciría un incremento en los niveles circulantes de la misma y una acción nociva en otros órganos. Parece que entre un 60-70% de las pacientes con SOPQ podrían presentar IR e hiperinsulinismo secundario. Este es independiente del grado de obesidad, aunque su severidad está ligada al sobrepeso.

Las pacientes con SOPQ podrían presentar un riesgo superior de enfermedad cardiovascular (ECV) y/o un adelantamiento en la edad de presentación. Los da-

tos existentes son contradictorios y mientras algunos estudios muestran riesgos relativos de hasta 6-7 para ECV, en otros no se aprecia asociación alguna. Las observaciones, que suelen ser más uniformes y consistentes, son las que relacionan al SOPQ con los factores de riesgo para ECV o con marcadores subrogados de la misma. La prevalencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (intolerancia a la glucosa y diabetes tipo II) es cercana al 20 % representando cuatro veces más que la población general. Los resultados son menos concluyentes en lo que hace referencia a la hipertensión o la dislipemia. Hay una prevalencia superior de tensión arterial lábil, reflejo de un estado prehipertensivo. Aunque los valores individuales suelen encontrarse dentro de la normalidad, existe una tendencia a que las pacientes con SOPQ presenten cifras de tensión arterial, triglicéridos y LDL de baja densidad superiores y de HDL inferiores a un grupo control. Todo ello comporta un incremento de la incidencia de Síndrome Metabólico que en Europa se sitúa entre un 10 y un 20% (hasta 5 a 10 veces mayor que en la población sana). También se han descrito cambios proinflamatorios y protrombóticos como una disminución de la capacidad fibrinolítica, un aumento del PAI 1 o de los niveles de proteína C-reactiva.

Por último, se ha apreciado una frecuencia más alta de neoplasias hormono-dependientes. Esta relación, de la que existen pocos datos para el cáncer de mama, está bien establecida para el cáncer de endometrio. Aunque no se conocen los factores determinantes, parece ser que el hiperestrogenismo mantenido sin contraposición gestagénica constituye el principal factor causal. En contrapartida la mayoría de estas neoplasias presentan un buen pronóstico, ya que suelen corresponder a tumores bien diferenciados y limitados al endometrio (estadios I) por lo que la supervivencia es alta.

DIAGNÓSTICO

Los métodos de evaluación y diagnóstico del SOPQ han estado siempre sujetos a constantes modificaciones, y sobre todo, han sido objeto de controversias que se han plasmado asimismo en divergencias en cuanto a las formas de actuar. Si la visualización directa de los ovarios junto a su biopsia fue la primera prueba

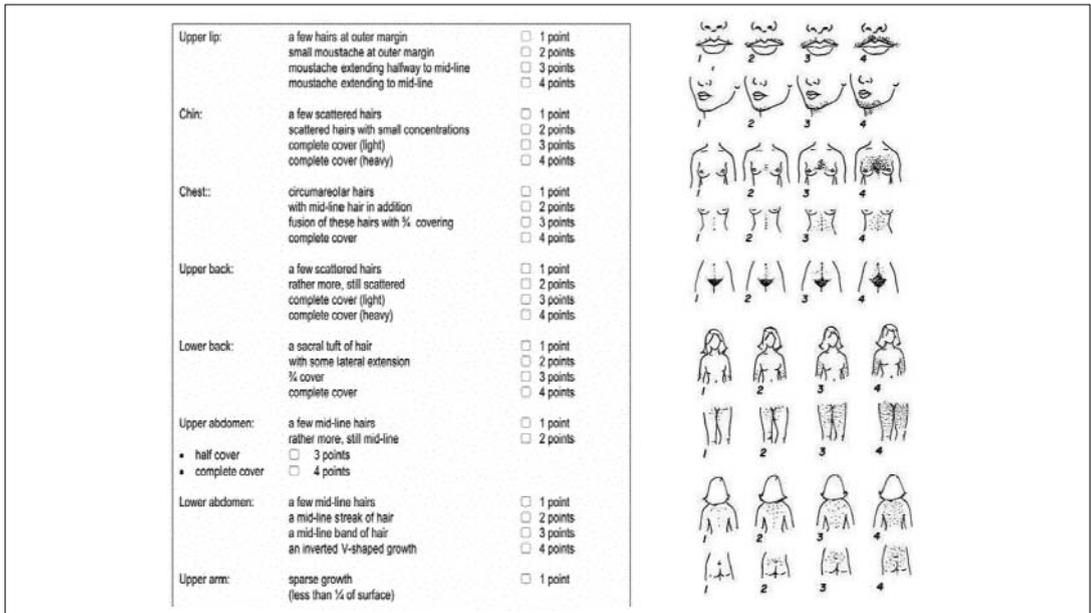


Figura 1. Escala semicuantitativa de evaluación del hirsutismo de Ferriman y Gallwey.

utilizada, después adquirieron protagonismo sucesivamente la determinación de las gonadotrofinas y el cálculo de su cociente, los metabolitos androgénicos en sangre periférica, la ecografía o más recientemente el estudio del grado de resistencia periférica a la insulina.

Más que el uso racional de pruebas siguiendo los patrones de la medicina basada en la evidencia se han utilizado opciones de consenso, en las que los especialistas han intentado acordar cuales serían los criterios diagnósticos más adecuados. Por ello, hasta el año 2002 la mayoría de profesionales utilizábamos la definición de la conferencia de consenso del Instituto Nacional de Salud americano de 1990 que consideraba un SOPQ cuando existía anovulación o disovulación e hiperandrogenismo clínico y/o analítico tras descartarse otras causas de ambos trastornos. En mayo de 2003 en una reunión de expertos en Róterdam se llegó a un nuevo consenso en el que a los dos criterios ya mencionados se añadía el ovario poliquístico ecográfico, considerándose que la presencia de 2 de los 3 criterios establecidos eran suficientes para el diagnóstico. Sin embargo, estos criterios no acabaron de convencer a todos los especialistas y en 2006 The Androgen Excess Society publicó unos nuevos criterios diag-

nósticos que requerían la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico, con ovarios poliquísticos o disfunción ovulatoria (oligo-anovulación) para diagnosticar un SOPQ siempre que se excluyeran otras patologías. Azziz y cols. están basándose en el fenotipo de estas mujeres, abogando por la importancia del hiperandrogenismo como criterio diagnóstico de este síndrome.

La historia clínica y la exploración física constituyen un pilar básico en el diagnóstico del SOPQ ya que la simple asociación de alteraciones menstruales, consecuencia de la disovulación, junto al hirsutismo que podrá acompañarse de acné y/o seborrea se consideran suficientes. Por lo tanto, las pruebas complementarias sólo serían necesarias para descartar otras causas de disovulación o hiperandrogenismo. En la práctica la evaluación clínica del grado de hiperandrogenismo se realiza mediante escalas analógicas semicuantitativas. De éstas la más extendida es la de Ferriman modificada por Gallwey que puntúa de 0 a 4 (según el grado y características del pelo) hasta once áreas andrógeno-sensibles, diferentes zonas andrógeno-sensibles (Fig. 1). Aunque clásicamente se ha considerado como normal una puntuación total, tras la suma de las diferentes áreas, inferior a 8, diferentes au-

TABLA I CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y CONDICIONES NECESARIAS PARA SU CORRECTA APLICACIÓN

*Presencia de 12 o más folículos en el ovario de 2-9 mm de diámetro y/o
Volumen ovárico superior a 10 ml*

- Solo será necesario que los criterios se cumplan en uno de los dos ovarios
- No aplicable a mujeres que toman anticonceptivos hormonales o si se evidencia un folículo dominante (>10 mm)
- La prueba se debería practicar con un equipo adecuado y preferiblemente por vía transvaginal
- En las mujeres con ciclo menstrual se realizará en fase folicular temprana
- El volumen se calculará en base a la fórmula: $0,5 \times \text{largo} \times \text{ancho} \times \text{alto}$
- El número de folículos se debería estimar en planos longitudinal y transversal. El tamaño de cada folículo corresponderá a la media ambas mediciones.

tores han demostrado que frecuentemente hay puntuaciones entre 6 y 8. Incluso siendo inferiores (entre 1 y 5), si el aumento de vello se acompaña de acné o de alteraciones menstruales, hasta en un 50% de estas mujeres se puede objetivar un hiperandrogenismo analítico.

En la exploración deberían incluirse tanto la medición del índice de masa corporal (IMC)(talla (cm)/peso² (kg) como del cociente entre el perímetro abdominal y el de la cadera. Aunque no existe unanimidad en cuanto a los valores de normalidad, la OMS definió el sobrepeso cuando el IMC era superior a 25 kg/m², la obesidad si era superior a 30 kg/m² que sería mórbida al sobrepasar los 35 kg/m². Se consideraría que la obesidad es androide si el perímetro abdominal fuera superior a 88 cm o si su cociente con el de cadera igual o superior a 0,85.

Respecto a las determinaciones hormonales, la mayoría de autores aconsejan la determinación de la T, aunque esta no se encuentre elevada en más de un 20 al 30% de los SOPQ. Un parámetro que aumenta la potencia diagnóstica es la testosterona libre, que se puede obtener calculando el cociente entre la TT y la proteína portadora de esteroides (SHBG) no aconsejándose su determinación de forma directa en sangre periférica. El diagnóstico diferencial entre las formas adrenales y ováricas se realiza mediante la determinación de los niveles basales de 17OHP o tras estimulación con ACTH. El resto de parámetros androgénicos (Δ_4 o sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHA) ofrecen una rentabilidad diagnóstica muy baja y sólo se deberían determinar selectivamente dependiendo de las características de cada caso. Aunque hasta un 50% de los SOPQ presentan una LH elevada y en un

95% de los casos se apreciará un cociente LH/FSH superior a la unidad (clásicamente un cociente superior 2 o 3 había sido considerado criterio diagnóstico del SOPQ), en la actualidad la determinación de LH o FSH aisladas ha caído en desuso.

Para evaluar el grado de resistencia a la insulina, el gold standard es el clamp euglicémico, aunque su complejidad y coste lo hacen útil sólo en protocolos de estudio, utilizándose en la práctica el cociente simple Glucosa/Insulina (G/I), el HOMA o el QUICKI. En nuestro centro consideramos como IR un cociente G/I inferior a 6,22 o un QUICKI a 0,33 o si el HOMA es superior a 2,64. Otros autores pueden fijar límites diferentes de estas fórmulas. En los casos de IR o en pacientes obesas, especialmente si es androide, es recomendable evaluar periódicamente el metabolismo hidrocabonato (mediante una prueba de sobrecarga oral a la glucosa), la tensión arterial y el perfil lipídico (en especial HDL y triglicéridos).

La ecografía como método diagnóstico del SOPQ ha estado durante muchos años cuestionada por algunos profesionales hasta que recientemente en la reunión de consenso de Rotterdam fue incluida en la definición del síndrome. La definición más usada era la de Frank y Adams que consideraba un ovario poliquístico cuando había más de 10 folículos de menos de 10 mm de diámetro situados en la periferia del ovario junto a un aumento del estroma (sin especificarse los límites). Esta definición ha sido recientemente sustituida por: la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico superior a 10 cm³, todo ello con una serie de limitaciones (Tabla I). Con esta nueva definición se evita utilizar el estroma, que en muchas ocasiones era de difícil y subjetiva evalua-

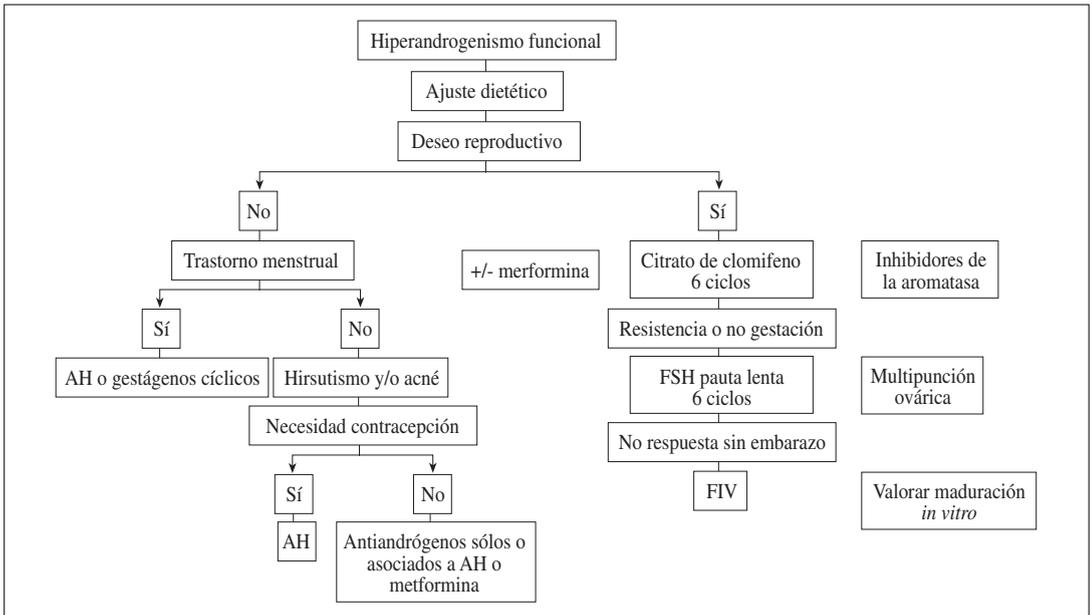


Figura 2. Diagrama de decisión terapéutica en el síndrome de ovarios.

ción, sustituyéndose por el volumen ovárico que resulta más sencillo. Sin embargo, se elimina el concepto de localización folicular con lo que se pierde la posibilidad de diagnóstico diferencial entre poliquistosis ovárica (localización periférica) y multiquistosis (distribución uniforme por todo el parénquima ovárico), característica esta última de las amenorreas de origen hipotálamo-hipofisario).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras formas de hiperandrogenismo.

En pacientes anovuladoras debe descartarse patologías como la hiperprolactinemia, las amenorreas de origen hipotalámico y el fallo ovárico prematuro que son las más significativas. Una hiperprolactinemia (secundaria o no a un hipertiroidismo), unas concentraciones de LH y FSH bajas con un cociente invertido (LH/FSH inferior a 1) o una LH y una FSH muy elevadas (especialmente esta última) son por orden sucesivo, sugestivas de las patologías anteriormente enunciadas. Hasta una cuarta parte de las pacientes con una SOPQ presentan hiperprolactinemias leves. En estos casos, el incremento de prolactina se

ha atribuido al efecto conjunto del hiperestrinismo y de las alteraciones en los moduladores hipotalámicos (dopamina, opiáceos endógenos, etc.). No requerirá estudios alternativos (RMN hipofisaria, etc.) y el tratamiento del hiperandrogenismo suele acompañarse de una normalización de las concentraciones de PRL. Asimismo, como antes se mencionó un 20% de los SOPQ pueden presentarse con un cociente de LH/FSH invertido, aunque las concentraciones individualizadas de LH y FSH suelen ser superiores a las que se detectan en cuadros de amenorreas de origen central. Una prueba sencilla y de bajo coste que puede ser de utilidad en los casos de amenorrea prolongada es la administración con progesterona o un derivado de la misma. La aparición de una pérdida postimpregnación es característica de los cuadros anovulatorios con estrógenismo mantenido propios del SOPQ, aunque no puede descartarse un resultado similar en las amenorreas centrales en proceso de recuperación.

TRATAMIENTO

La primera medida terapéutica en mujeres obesas, independientemente de que deseen o no una gestación, es intentar la reducción del peso (Fig. 2). Múl-

tiples estudios han demostrado que reducciones del 5-10% del peso ya comportan mejoría en los parámetros bioquímicos (I, andrógenos, etc.) restableciéndose ciclos menstruales regulares y la fertilidad de estas pacientes. Se obtienen mejores resultados con dietas bajas en grasas y ricas en proteínas que contengan durante las primeras cuatro semanas entre 400 y 500 Kcal. /d para continuar con una dieta de mantenimiento de 1500 Kcal. /d, no siendo tan importante conseguir un peso ideal sino la propia restricción calórica, ya que se aprecian efectos beneficiosos con índices de masa corporal incluso superiores a 27 kg/m². Sin embargo, lo que parece tan fácil en teoría no lo es en la práctica ya que muchas de estas pacientes suelen abandonar el tratamiento por falta de motivación. Además en aquellas en las que se consiguen resultados positivos se produce una recuperación del peso inicial antes de un año del cese de la dieta. Los resultados suelen ser más satisfactorios si a la dieta se asocia un programa de ejercicio físico.

En caso de la paciente disovuladora o anovuladora que desea una gestación y transcurrido un tiempo prudencial de exposición sin obtenerla, se realizará un estudio básico de esterilidad. Si en dicho estudio existe la posibilidad de patología orgánica que recomiende la práctica de una laparoscopia podría procederse simultáneamente a la punción multifolicular. De no ser así la primera opción terapéutica es el citrato de clomifeno (CC). Se administrará inicialmente a dosis de 50 mg diarios del 5º al 9º día del ciclo. La monitorización de la respuesta puede limitarse al registro de la temperatura basal siendo opcionales la ecografía y las determinaciones hormonales. Si no hay evidencia de ovulación se incrementará la dosis de manera progresiva hasta 150 mg. Concomitantemente con el CC se puede administrar HCG para desencadenar la ovulación y progesterona como soporte de la fase lútea. Ante la resistencia (anovulación a dosis máximas) o ineficacia (no embarazo tras seis ciclos) de dicho tratamiento pasaremos a la inducción de la ovulación con gonadotropinas.

Los inhibidores de la aromatasas se han propuesto como alternativa al CC. El mecanismo de acción es similar, sin embargo con los inhibidores de la aromatasas no se observa el efecto deletéreo antiestrogénico observado con el uso del CC sobre moco cervical y el endometrio. El fármaco más utilizado es el letrozole

a dosis de 2,5 mg/día del 3º al 7º día del ciclo, con tasas de ovulación y embarazo comparables al CC.

En las pacientes IR, se utilizarán fármacos insulino sensibilizantes (solos o asociados al CC) de los que la metformina y la pioglitazona son los más utilizados. La metformina es una biguanida cuyo mecanismo de acción es desconocido aunque parece que disminuye la producción hepática de glucosa y aumenta su captación periférica. Las dosis recomendadas son de 1.500 a 2.000 mg al día siendo las alteraciones gastrointestinales el principal efecto secundario y debiendo iniciarse el tratamiento con 850 mg/d durante la primera semana. La pioglitazona es un derivado de las tiazolidinedionas que aumenta la sensibilidad insulínica en el hígado, tejido adiposo y muscular.

Para la inducción de la ovulación puede usarse cualquier tipo de gonadotropinas (HMG, FSH altamente purificada, FSH recombinante), ajustándose la dosis en función de la potencia en FSH de cada preparación. Sin embargo, no debe olvidarse que el SOPQ es un estado con déficit relativo de FSH y teóricamente deberían favorecerse los preparados que contienen únicamente esta gonadotropina. En estos casos el margen entre las dosis insuficientes y las excesivas es muy estrecho por lo que deben aplicarse pautas de titulación, llamadas también pautas "lentas". Se iniciarán con la administración de dosis bajas, de 37 a 75 UI por día que pueden mantenerse durante 15 días controlando semanalmente con ecografía transvaginal el desarrollo folicular. A partir de este primer período pueden hacerse incrementos semanales de 37 a 50 UI diarias, que mantendremos cuando se observen folículos con un diámetro superior a 10 mm. Al alcanzar un folículo de más de 18 mm de diámetro se administrará una dosis de 10.000 UI de HCG siempre que no se observen más de 3 folículos de estas características. De ser así, y para evitar la hiperestimulación o el embarazo múltiple suspendiremos la administración de HCG y recomendaremos a la pareja que no mantenga relaciones potencialmente fecundantes. Algunas escuelas preconizan las denominadas pautas decrecientes o "step down" en la que se disminuyen progresivamente las dosis de FSH así que se detecta un folículo de más de 12 mm para favorecer el proceso de selección y la ovulación monofolicular. Con pautas lentas puede obtenerse hasta un 70% de ovulaciones por ciclo y un 30% de embarazos por pareja. Si no se obtiene ovula-

ción monofolicular satisfactoria queda el recurso de las técnicas de fertilización "in vitro" (FIV). De hecho podemos reconvertir a estas técnicas un ciclo en el que se ha producido un desarrollo folicular excesivo. Es decir, que en vez de una inducción de la ovulación se obtiene una estimulación multifolicular, en este caso no controlada.

Se está incrementando el número de adeptos al tratamiento quirúrgico. Las técnicas actuales tienen como base la antigua resección cuneiforme del ovario que está desechada por la reducción del potencial ovárico que supone y el alto índice de adherencias postquirúrgicas (30-50%). El tratamiento perlaparoscópico se basa en realizar una multipunción de ambos ovarios (entre 8 y 15 cráteres) de 2 a 4 mm de profundidad. La técnica más extendida consiste en la utilización de la electrocirugía con aguja monopolar aunque también se ha utilizado el láser de CO₂, argón, KTP o Nd:YAG. Tras el acto quirúrgico se aprecia una disminución de las concentraciones plasmáticas de LH y andrógenos. Se consiguen unas tasas de ovulación entre el 50 y el 90% y de gestación del 40 al 60%. También se ha apreciado que su utilización mejora los resultados de la inducción de la ovulación y de la FIV. La complicación más frecuente continua siendo la formación de adherencias postoperatorias que podría reducirse mediante la instilación en cavidad peritoneal de una solución salina o de Ringer lactato. No se ha demostrado que la multipunción aumente la incidencia de fallo ovárico prematuro aunque estudios en animales muestran que el número de folículos destruidos es superior con láser que con electrocirugía.

La FIV es la alternativa cuando fracasan los tratamientos inductores de la ovulación. La dosis inicial se encuentra entre 100 a 150 unidades de FSH asociadas a un análogo agonista de la GnRH en protocolo largo aunque la reciente incorporación de los antagonistas permite inducir el pico preovulatorio de LH con un agonista cuando exista riesgo de hiperestimulación ovárica. Los resultados de la FIV en el SOPQ no difieren del resto de indicaciones. También existe la opción de madurar *in vitro* (MIV) los ovocitos inmaduros. La MIV no requiere estimulación ovárica y puede ofrecerse a mujeres con riesgo de hiperestimulación o como alternativa al tratamiento inductor de la ovulación. No obstante, los resultados presentados son hasta ahora muy limitados.

En las pacientes afectas de SOPQ que no deseen gestación el motivo de consulta más frecuente es el tratamiento de las alteraciones androgénicas cutáneas (acné, hirsutismo, seborrea). En este caso la opción más interesante es la administración de contraceptivos orales. El efecto se ejerce como mínimo a dos niveles: suprimiendo la fuente ovárica de esteroides y disminuyendo la biodisponibilidad. En el primer caso la supresión de gonadotropinas a nivel central disminuye la secreción ovárica de esteroides androgénicos. En el segundo, aumentando los niveles circulantes de SHBG por efecto hepático de los estrógenos y disminuyendo, en consecuencia, los niveles de testosterona libre disponibles. Son preferibles los preparados con gestágenos antiandrogénicos como el acetato de ciproterona o la drospirenona aunque también pueden utilizarse otros anticonceptivos. En caso de cuadros cutáneos severos, como acné con comedones que crean cicatriz o hirsutismos muy manifiestos puede asociarse en una fase inicial del tratamiento dosis más elevadas de acetato de ciproterona o un antiandrógeno potente, de acción local como la espironolactona o la flutamida. Habida cuenta del poder terapéutico de estos preparados hay que advertir convenientemente a la paciente y administrados acompañando a los contraceptivos orales. La espironolactona es un diurético con molécula similar a la esteroidea que ejerce una acción antiandrogénica tanto bloqueando su síntesis como desplazando a los andrógenos del receptor. Las dosis pueden ser de 25 a 100 mg diarios y aunque en los primeros días aumentan considerablemente la diuresis el proceso se estabiliza y la tolerancia es buena aunque la eficacia no es muy alta. La flutamida es un antiandrógeno puro sin actividad gluco o mineralcorticoide que se ha utilizado ampliamente en el tratamiento del carcinoma de próstata. Además de impedir que los andrógenos accedan al receptor periférico se ha demostrado que disminuye la actividad del citocromo P450 y aumenta la metabolización de los andrógenos. Las dosis recomendadas se sitúan entre 125 y 250 mg siendo su efecto ya positivo a partir de los dos meses de tratamiento. Entre los efectos secundarios se encuentra la sequedad de piel, el incremento del apetito o la disminución de la libido y a dosis más altas hepatitis medicamentosa. El finasteride es un inhibidor de la 5 α reductasa que también se ha demostrado efectivo en el tratamiento del hirsutismo y el acné. Su efecto parece superior si

se asocia a un anticonceptivo hormonal oral siendo los principales efectos secundarios las cefaleas y las molestias gastrointestinales. En las pacientes que no desean una gestación y predominan las alteraciones del ciclo, se puede corregir el déficit de progesterona mediante la administración de progesterona micronizada o de gestágenos sintéticos (acetato de medroxiprogesterona o retrogestágenos) por vía oral y de forma cíclica (10-12 días cada mes). Con ello obtenemos una pérdida por privación y evitamos los efectos nocivos del hiperestrogenismo mantenido a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ* 1986; 293:355-59.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(4):936-49.
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Jansen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. *Fertil Steril* 2009;456-88.
4. Balen A, Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? *Human Reproduction* 2002;17:2219-2227.
5. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9:505-14.
6. Calaf J, López E, Millet A, Alcañiz J, Fortuny A, Vidal O, Callejo J, Escobar-Jiménez F, Torres E, Espinós JJ; Spanish Working Group for Hirsutism. Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month, double-blind, parallel clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9):3446-52.
7. Chang RJ. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:713-7.
8. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome: a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocrin Rev* 1995;16:322-53.
9. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
10. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 21:1440-7.
11. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 185:671-83.
12. Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2002; 17:2495-9.
13. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approaches to PCOS and other forms of anovulation. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:755-767.
14. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: Purposes and Pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:141-154.
15. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocrine Rev* 2003; 24:302-312.
16. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
17. Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL, Salvador C, Tur R, Callejo J, Checa MA, Farré M, Espinós JJ, Fábregues F, Graña-Barcia M; Reproductive Endocrinology Interest Group of Spanish Society of Fertility. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14(6):571-82.
18. Stein IF, Leventhal S. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1935; 29:181-191.

Fallo ovárico precoz. Patogénesis, diagnóstico y tratamiento

A. Robles, M.A. Checa

Se define el fallo ovárico precoz (FOP) como el fallo en la función ovárica antes de los 40 años (2 desviaciones estándar por debajo de la edad normal de la menopausia). El término “fallo“ no implica necesariamente la interrupción total de la función ovárica si no que esta no es normal. Las pacientes con FOP pueden intermitentemente producir estrógenos, ovular y entre un 5-10 % pueden incluso conseguir embarazos espontáneos^(1,2). La amenorrea no siempre está presente en estas pacientes y no debe utilizarse como criterio diagnóstico mayor. La mayoría de las pacientes si suelen presentar alteraciones menstruales y sólo una minoría tienen ciclos regulares.

La incidencia del FOP es muy variable en la literatura. Según Van Kasteren et al.⁽¹⁾ el FOP se presentaría en 1/ 250 mujeres menores de 35 años y en 1/ 100 < 40 años.

El diagnóstico precoz del FOP es importante para prevenir la osteoporosis y disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

En un estudio se observó que aproximadamente 2/3 de las mujeres con FOP presentaban una densidad mineral ósea a nivel del cuello femoral una desviación estándar por debajo de la media⁽³⁾.

Pese a ello, muchas mujeres son diagnosticadas tardíamente o no reciben un tratamiento adecuado y son “condenadas” a vivir con una “menopausia precoz”⁽⁴⁾.

La historia clínica es fundamental para determinar las posibles causas fallo ovárico precoz, sin embargo, en un 90% de los casos la causa es desconocida. Es importante investigar sobre la presencia de sintomatología vasomotora y sequedad vaginal así como los

antecedentes de cirugía previa ovárica, quimioterapia y/o radioterapia.

El FOP es más frecuente en mujeres con enfermedades autoinmunes como el fallo poliglandular autoinmune (APS: autoinmune polyglandular síndrome), el hipotiroidismo (25%), la enfermedad de Addison (3%), el vitíligo, la miastenia gravis, la enfermedad Grave’s, el Sdm de Sjogren, el lupus, el hipoparatiroidismo, las candidiasis mucocutáneas recurrentes, la enfermedad celíaca, la diabetes mellitus tipo 1 (2,5%), la artritis reumatoide.

Las pacientes con FOP tienen un riesgo 300 veces superior de padecer una insuficiencia adrenal que la población general^(5,6). Los síntomas incluyen anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, debilidad, fatiga, hiperpigmentación de la piel. Aproximadamente el 3% de las pacientes con FOP padecerán una insuficiencia adrenal sintomática. La insuficiencia adrenal se asocia con una alta mortalidad fetal así como una elevada morbi-mortalidad materna postparto si se produce una crisis adrenal en las pacientes no diagnosticadas previamente.

Un 10-69% de las pacientes con FOP presentan anticuerpos anti-ovario circulantes sin embargo no se conoce la relevancia clínica de este hallazgo ya que estos anticuerpos están presentes también en pacientes sanas sin FOP⁽⁷⁾.

Aproximadamente un 60% de las pacientes con síndrome poliglandular autoinmune (APS) tipo I presentan FOP. El APS tipo I asocia enfermedad de Addison, diabetes mellitus insulino-dependiente hipotiroidismo y FOP⁽⁸⁾.

Un 10% de las pacientes con FOP presentan antecedentes familiares con la misma patología. En los casos de FOP familiar autosómico recesivo se ha asociado con la aparición de sordera. Además, en un 10% de los casos de FOP se asocian con premutaciones del gen FMR1 responsable del X- frágil (causa más frecuente de retraso mental de origen genético).

No existen unos criterios diagnósticos definitivos de FOP en relación a la duración de la amenorrea y la elevación de las gonadotropinas. En los estudios publicados al respecto se describen períodos de amenorrea de entre 3 a 6 meses⁽⁹⁾ y elevación de las gonadotropina en rangos de 10 IU/ml a 20 IU/l entre los diferentes autores. Tibiletti et al utilizaron como criterios diagnósticos de FOP períodos de amenorrea superiores a 6 meses y niveles de FSH > 40 UI/L⁽¹⁰⁾.

Es necesario hacer 2 determinaciones de FSH separadas en el tiempo entre 4-6 semanas para asegurar el diagnóstico de FOP.

En los casos en los que se sospeche un origen ovárico del FOP, estaría indicado realizar una determinación de hormona antiMulleriana e inhibina B. Niveles bajos de inhibina B y hormona anti-mulleriana indican una muy baja reserva folicular independientemente del momento del ciclo menstrual en el que se realice la determinación⁽¹¹⁾.

La evaluación del cariotipo en sangre periférica es necesaria en el estudio de las pacientes con FOP. Las alteraciones del cariotipo en mujeres que han desarrollado una pubertad normal son muy infrecuentes. En los casos en los que el fallo ovárico precoz cursa con amenorrea primaria las alteraciones del cariotipo están presentes en el 50% de las pacientes. Sin embargo cuando nos encontramos ante una amenorrea secundaria sólo el 13% de las pacientes presentará un cariotipo anormal⁽¹²⁾. Las pacientes con deleciones del cromosoma X pueden debutar con amenorrea secundaria e incluso en el caso de los mosaicismos (XX/X0) pueden tener un desarrollo puberal normal y conseguir gestaciones espontáneas antes de diagnosticarse el FOP.

En las pacientes con historia familiar de FOP y retraso mental sin causa filiada se debería realizar un estudio del síndrome del X frágil. Aproximadamente un 14% de estas pacientes con historia familiar de FOP presentan una premutación en el gen FMR1 (gen responsable del Síndrome del X-frágil) frente al 2% de las pacientes con FOP esporádico⁽¹³⁾.

Las pacientes que presentan la premutación en el gen FMR1 deben ser informadas del riesgo de tener hijos con retraso mental.

Existen otras causas muy raras de FOP familiar entre las que se incluyen: alteraciones en el gen del receptor de la FSH (patrón autosómico recesivo), GALT (gen mutation associated with deficiency of the enzyme galactose-1-phosphate uridylyltransferase) que produce galactosemia y FOP; FOXL2 (síndrome de blepharofimosis/ ptosis/ epicanthus inversus) y el EIF2B (familia de genes asociada con leucodistrofia neurológica central y FOP).

TRATAMIENTO DEL FALLO OVÁRICO PRECOZ

El tratamiento de las pacientes con FOP debe ser multidisciplinar. Nuestro esfuerzo debe ir dirigido al mantenimiento de la calidad de vida de estas pacientes a corto plazo y a evitar las posibles secuelas a largo plazo.

Terapia hormonal sustitutiva

En las pacientes con FOP debemos prevenir no sólo los síntomas vasomotores sino también las alteraciones cognitivas, urogenitales y las psicosexuales. Existe evidencia científica suficiente de que la THS puede reducir el riesgo cardiovascular a largo plazo en este grupo de pacientes⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ la osteoporosis, y la enfermedad de Alzheimer^(18,19).

Serían necesarios más estudios prospectivos randomizados para determinar las dosis y regímenes de tratamiento más óptimos para estas pacientes. En lo que sí parece existir acuerdo es en la duración que del tratamiento. La THS debe continuarse hasta la edad fisiológica de la menopausia (50 años).

Una posible pauta a utilizar sería 75-100 microgramos de estradiol en forma de parches transdérmicos (evitando así el primer paso hepático) asociando 200 mg/ día de progesterona micronizada.

Debemos recordar la importancia de la suplementación con calcio y vitamina D para prevenir futuros problemas de osteoporosis. La dosis recomendada sería de 1.000-1.500 mg/ día.

Un tema controvertido es la suplementación con andrógenos a las pacientes con FOP. En múltiples estudios se ha demostrado que las concentraciones de

andrógenos (androstendiona y/o testosterona) en las mujeres con FOP son significativamente inferiores que en mujeres con función ovárica normal y muy similares a las mujeres postmenopáusicas^(20,21). No existe evidencia científica suficiente sobre los posibles efectos de la suplementación con andrógenos a las pacientes con FOP. Los posibles efectos secundarios podrían ser hirsutismo, acné y dislipemia. Sólo parece encontrarse un beneficio a la suplementación con andrógenos adrenales en aquellas pacientes con FOP que presentan insuficiencia adrenal.

FALLO OVÁRICO PRECOZ Y FERTILIDAD

Aunque se han descrito ovulaciones espontáneas en un 10% de las pacientes con FOP⁽²²⁾ las tasas de embarazo en estas pacientes son muy bajas. Se han descrito múltiples pautas de estimulación y diferentes protocolos para intentar estimular la ovulación en estas pacientes pero la evidencia científica que existe al respecto es muy limitada.

La opción más eficaz para conseguir la gestación en estas pacientes es la donación de ovocitos (grado de evidencia científica 1 A).

Existen artículos publicados en la bibliografía donde se describen gestaciones espontáneas en pacientes con FOP en el contexto de tratamiento con estrógenos exógenos. Este hecho hizo pensar en el posible efecto beneficioso de la suplementación con estrógenos en los tratamientos de estimulación a la ovulación en las pacientes con FOP. En un ensayo clínico randomizado⁽²³⁾ con 37 pacientes con FOP se evaluaron las tasas de ovulación entre dos grupos de pacientes. Un grupo recibió tratamiento con estradiol oral (2 mg/ día) durante 6 semanas y el grupo control recibió placebo durante el mismo período de tiempo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a las tasas de ovulación entre los dos grupos estudiados. Pese a todo los autores concluyen que sería necesaria una muestra de pacientes más amplia para poder encontrar un posible efecto beneficioso en la suplementación con estrógenos en las pacientes con FOP.

En el manejo de las pacientes con FOP es imprescindible dar a la paciente una información clara sobre las posibles repercusiones a largo plazo en el caso de que no se realice un diagnóstico y un tratamiento adecuado.

Las mujeres jóvenes con este desorden normalmente no están preparadas para este diagnóstico por eso es muy importante saber transmitir la información y poder ofrecer a estas pacientes soporte emocional si fuese necesario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1989;67:604.
2. Alzubidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, et al. Meeting the needs of young woman with secondary amenorrhea and spontaneous.
3. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM et al. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998; 91:12.
4. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53:804.
5. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA et al. Adrenal antibodies detect asymptomatic autoimmune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2002;17:2096-2100.
6. Falorni A, Laureti S, Candeloro P et al. Steroid-cell-autoantibodies are preferentially expressed in women with premature ovarian failure who have adrenal autoimmunity. *Fertil Steril* 2002; 78:270-279.
7. Conway GS, Kaltsas G, Patel A et al. Characterisation of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65:337-341.
8. Wheatcroft N, Weetman AP. Is premature ovarian failure an autoimmune disease? *Autoimmunity* 1997; 25:157-165.
9. Stenchever MA, Droegemueller W, Herbst AL et al. Primary and secondary amenorrhoea. *Comprehensive gynecology*. St Louis: Mosby; 2001: 1099-1123.
10. Tibiletti MG, Testa G, Vegetti W et al. The idiopathic forms of premature menopause and early menopause show the same genetic pattern. *Hum Reprod* 1990; 14: 2731-2734.
11. Broekmans FJ, Kwee J et al. A systematic review of test predicting ovarian reserve an IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685-718.
12. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000;97:189-194.
13. Marozzi A, Vegetti W, Manfredini E et al. Association between idiopathic premature ovarian failure and fragile X permutation. *Hum Reprod* 2000;15:197-202.

14. Kalabtaridou SN, Naka KK, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907-3913.
15. Lokkegaard E, Jovanovic Z et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 2006; 53:226-233.
16. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.
17. Salpenter SR, Walsh JM, Greyber E et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis *J Gen Intern Med* 2004;19:791-804.
18. Sherwin BB, Estrogen and cognitive aging in women. *Neuroscience* 2006;138:1021-1026.
19. Rapp PR, Morrison JH, Roberts JA. Cyclic estrogen replacement improves cognitive function in aged ovariectomized rhesus monkeys. *J Neurosci* 2003;23:5708-5714.
20. Bernardi F, Hartmann B, Casarosa E et al. High levels of serum allopregnanolone in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:339.
21. Bachelot A, Meduri G et al. Ovarian steroidogenesis and serum androgen levels in patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2391.
22. Nelson LM, Anasti JN et al. Development of luteinized Graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1470.
23. Taylor AE, Adams JM, Muller JE et al. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3615.

El síndrome metabólico en el síndrome de ovarios poliquísticos

J.J. Espinós

Stein y Leventhal, en 1935, reportaron por primera vez un cuadro clínico caracterizado por ovarios poliquísticos bilaterales, amenorrea e hirsutismo y obesidad⁽¹⁾. Desde entonces se puso de manifiesto que nos encontrábamos ante una entidad con un alto grado de heterogeneidad en sus formas de presentación, hecho que ha dado lugar a intentos sucesivos de clasificación que persisten hasta hoy en día sin que se haya alcanzado un consenso satisfactorio^(2,3). De todos los hallazgos publicados en relación con la etiopatogenia de este síndrome, nos atreveríamos a aseverar que el papel de la insulino resistencia (IR) y el consiguiente hiperinsulinismo, son con diferencia los de mayor trascendencia. Desde 1980 diferentes estudios han demostrado que un 60-70% de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) presentan niveles de insulina (I) basal y/o estimulada superiores a las de un grupo control, aunque la procedencia de estos estudios sea en su mayor parte norteamericana. En nuestro medio, la cuenca mediterránea, la incidencia de hiperinsulinismo no suele superar una tercera parte de los casos, siendo las diferencias poblacionales observadas atribuibles a los diferentes estilos de vida o a las diferencias en el índice de masa corporal sin que tampoco puedan excluirse factores genéticos diferenciales⁽⁴⁾.

IR, HIPERINSULINISMO Y SOPQ

En una gran proporción de mujeres insulino resistentes, el origen no suele responder a un factor único identificable, sino que la base de la IR es multifactorial

con diferentes grados de susceptibilidad genética asociados a factores medio-ambientales y diferencias en los estilos de vida. En el SOPQ, el grupo de Dunaif y cols.⁽⁵⁾ demostró que un punto clave de la resistencia insulínica estaría en la fosforilación de la serina del receptor de la I que está mediado por la proteína cinasa C. Diferentes estudios han demostrado que factores asociados a la membrana celular como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) favorecen la incorporación de residuos de P a la serina del sustrato del receptor de I (IRS 1) o como la fosfoquinasa 1 (PK 1) inhibe la actividad cinasa en el receptor de I, pero estos cambios no son específicos de las pacientes con SOPQ (Fig. 1). En estudios realizados con adipocitos de mujeres con SOPQ, se observa una menor sensibilidad a la I y capacidad de transporte de glucosa atribuible a una disminución de los transportadores GLUT 4. Estos cambios se daban en mujeres delgadas y en situaciones de normalidad hormonal, es decir que podrían considerarse como intrínsecos. Cuando los estudios se realizan en fibroblastos de pacientes que han tenido varios "pasos" en el medio de cultivo, y por tanto están libres del ambiente hormonal, se observa que manteniendo las características observadas en los adipocitos de número y afinidad normal de los receptores, en un 50% hay una disminución de la capacidad de auto-fosforilación del receptor. Esto se acompaña de una disminución de la fosforilación de la tirosina en beneficio de la serina. Este incremento en la fosforilación sería independiente de los niveles de I y no se ha observado en otras formas de resistencia insulínica que acompañan a la obesidad o a la

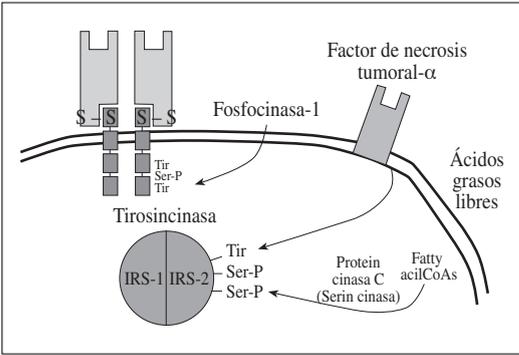


Figura 1. Factores extrínsecos involucrados en las alteraciones de fosforilación de los residuos a nivel del receptor de la insulina y en los sistemas postreceptor.

diabetes tipo 2, siendo pues “específica” de las pacientes con SOPQ.

A las alteraciones intrínsecas del funcionamiento del receptor de la I, se han sumado las condicionadas por los cambios progresivos en el estilo de vida consecuencia de una ingesta cada vez más alta de calorías no compensada por un incremento, e incluso unida a una reducción, de la actividad física⁽⁷⁾. La obesidad, y en especial la de predominio superior, también llamada androide o visceral, es la principal responsable del incremento de la frecuencia de IR que hemos apreciado en las últimas décadas. Esta relación viene mediada por el exceso de ácidos grasos libres (AGL) consecuencia de una tasa lipolítica superior de los adipocitos abdominales respecto a otras localizaciones y también debido a una alteración del funcionamiento de moléculas como el TNF- α , la adiponectina, la resistina o la leptina a niveles adiposo y muscular⁽⁸⁾. Los AGL, que compiten con la glucosa como fuente de energía, inhiben la captación de glucosa mediada por la I y favorecen el acumulo intracelular de lípidos, ceramida y diacilglicerol en las células musculares^(9,10). Asimismo incrementa los niveles de triglicéridos hepáticos, suprimen la extracción hepática de I y suprimen los mecanismos inhibitorios de la I sobre la producción hepática de glucosa^(11,12). A largo plazo los AGL inducirán una apoptosis de las células pancreáticas con lo que se reduce la producción de I⁽¹³⁾. Los niveles elevados de TNF- α que presentan las mujeres obesas producen IR disminuyendo la capacidad de auto fosforilación del receptor de I y del IRS 1. También

regulan negativamente los genes responsables del transporte de glucosa y del PPAR γ e inducen lipólisis. La adiponectina, que está reducida en pacientes obesas, incrementa la oxidación de grasas y la fosforilación del IRS en el músculo, reduce la expresión de enzimas hepáticas de la gluconeogénesis e inhibe el TNF- α en el tejido adiposo^(14,15).

SÍNDROME METABÓLICO: DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En 1988 Gerard Reaven en la American Diabetes Association describió por primera vez el síndrome X en el que se asociaban la intolerancia a la glucosa, la hipertrigliceridemia, la disminución de la HDL y la hipertensión arterial. Desde entonces se han utilizado diferentes denominaciones como las de síndrome de insulino resistencia, el síndrome plurimetabólico, el metabólico cardiovascular o el cuarteto de la muerte. Asimismo se le han asociado otros componentes como la microalbuminuria, la hiperferritinemia y la hiperhomocistinemia, la esteatosis hepática, marcadores de inflamación o procoagulantes como la proteína C reactiva, el PAI 1 o el fibrinógeno o los marcadores de disfunción endotelial^(16,17). En la actualidad el topónimo más utilizado es el de Síndrome Metabólico (SM) acuñado por la OMS, que además fue quien propuso su primera definición que fue actualizada con posterioridad⁽¹⁸⁾. Sin embargo, la existencia de discrepancias respecto a que criterios deberían utilizarse para su definición, hecho probablemente condicionado por el interés de adaptar los mismos a las características de cada población, ha llevado a la aparición de hasta cinco formas más de clasificar este complejo sindrómico (Tabla I)⁽¹⁹⁻²⁶⁾. Tanto para la OMS como para el Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), la IR es un criterio obligatorio aunque, eso sí calculada de diferentes formas: un clamp euglicémico hiperinsulinémico o una sobrecarga oral de glucosa en el caso de la OMS y utilizando los niveles de glucosa e I basal, en el caso del EGIR. El diagnóstico se completaría con dos criterios más. De estos la OMS definió la obesidad a partir de un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² o un cociente entre el perímetro de cintura y el de cadera (Waist-hip ratio: WHR en inglés) superior a 0,85 y es la única que incluye entre sus criterios a la microalbumina-

TABLA I CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME METABÓLICO. CLASIFICACIONES ACTUALES

	OMS, 1999 ⁽¹⁹⁾	EGIR, 1999 ⁽²⁰⁾	NECP, 2001 ^(21,22)	AAEC, 2003 ⁽²³⁾	IDF, 2005 ^(24,25)	AHA/NHLBI, 2005 ⁽²⁶⁾
IR	Captación glucosa < 25% tras clamp euglicémico	Insulina basal > percentil 75				
Glucosa basal	≥ 6.1	≥ 6.1	≥ 6.1	≥ 6.1	≥ 5.6 o en tratamiento de DM	≥ 5.6 o en tratamiento de DM
Glucosa 2 horas	≥ 7.8 o en tratamiento de DM			≥ 7.8 No en tratamiento de DM		
Perímetro abdominal (cm) o Cociente abdomen/cadera	>0.85	≥ 80	≥ 88		≥ 80	> 88
IMC (kg/m ²)				≥ 25		
TAS/TAD (mm Hg)	≥ 140/90	≥ 140/90	≥ 130/85	≥ 130/85	≥ 130/85 o en tratamiento	≥ 130/85 o en tratamiento
TG (mmol/l)	≥ 1.7	≥ 2.0	≥ 1.7	≥ 1.7 o en tratamiento de DM	1.7 o en tratamiento	1.7 o en tratamiento ≥
HDL (mmol/l)	< 1.0	< 1.0	< 1.29	< 1.0	< 1.29 o en tratamiento	< 1.01 o en tratamiento
Diagnóstico	IR, glucosa basal anómala o intolerancia más otros dos o más criterios incluyendo microalbuminuria	IR, más otros dos o más criterios incluyendo intolerancia a la glucosa	Igual o más de tres criterios	Depende del juicio clínico	Obesidad central más otros dos o más criterios	Igual o más de tres criterios

OMS: Organización Mundial de la Salud, EGIR: Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina, NCEP: Nacional Cholesterol Education Program, AAEC: Sociedad Americana de Endocrinología Clínica, IDF: Federación Internacional de Diabetes, AHA/NHLBI: American Heart Association/Nacional Heart, Lung and Blood Institute, IR: Insulinorresistencia, DM: Diabetes mellitus, IMC: Índice de masa corporal, TAS/TAD: Tensión arterial sistólica/diastólica, TG: Triglicéridos.

ria El EGIR adoptó como criterio de obesidad androide la circunferencia abdominal, siendo el límite inferior de 80 cm (junto con la Federación Internacional de Diabetes, IDF) el valor más bajo) y en cambio el límite para considerar la hipertrigliceridemia (otro de los criterios) fue el más alto de todas las clasificaciones (> 2 mmol/l). El Nacional Cholesterol Education Program (NCEP) ha utilizado criterios más prácticos en la clínica diaria, dejando de lado el diagnóstico de IR y centrándose en factores de riesgo car-

diovascular. La clasificación de la Sociedad Americana de Endocrinología Clínica (AAEC) tiene como peculiaridad que no define el número de criterios necesarios para el diagnóstico, quedando éste a juicio clínico. En cambio, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) consideró imprescindible la obesidad troncular adaptando el valor de corte a la etnia a la que se aplique. El límite de perímetro abdominal recomendado (superior a 80 cm para las mujeres europeas), sensiblemente inferior al de la NCEP, da como resul-

tado una mayor prevalencia si se utiliza esta clasificación⁽²⁷⁾. Asimismo tomó como valor de corte para la glucemia los recomendados por la Sociedad Americana de Diabetes siendo el límite inferior de 5,6 mmol/l. Por último, la American Heart Association/Nacional Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) aceptó los criterios del NCEP pero fijando los límites para la glucemia basal en 5,6 mmol/l y el HDL en 0,9 mmol/l.

Es prácticamente imposible establecer una prevalencia de SM en la población general a nivel mundial, ya que al comparar diferentes estudios los resultados son dispares. Ello está condicionado, no sólo por la limitación que supone no tener un único sistema de clasificación, sino por las diferencias que pueden condicionar otros factores como la edad, el grado de obesidad o la propia procedencia de la población estudiada. En el estudio europeo DECODE la prevalencia en mujeres con SM según criterios IDF fue del 34,1%, siendo del 28% según NCEP y sólo de un 19,7% si la clasificación utilizada era la de la OMS⁽²⁷⁾. En ese mismo estudio se apreció que sólo un 30% de la población cumplía criterios de SM para todos los sistemas de clasificación utilizados, y que en cambio, hasta casi un 40% eran elegibles sólo mediante con uno de ellos. Respecto a la edad, todos los estudios poblacionales demuestran una relación directa con la aparición de SM siendo un ejemplo EE.UU. que en el 2002 tenía en su población una prevalencia entre los 20 y 29 años del 7%, porcentaje que se incrementaba hasta un 40% a los 60-69 años⁽²⁸⁾. También destacan las diferencias inter-territoriales e incluso entre las diferentes regiones dentro de un mismo entorno, como sería un ejemplo nuestro país. La prevalencia media de Estados Unidos suele situarse alrededor del 35%, siendo ligeramente superior a la europea (que se encuentra en el 25%). En España existen pocos estudios y de muestra bastante limitada, siendo la prevalencia del 24,4% en Canarias, similar a la de Oviedo con un 23,5% (criterios NCEP) y algo inferior al 29% de la Comunidad Valenciana (con criterios OMS)^(29,30).

La importancia clínica que nos proporciona detectar precozmente individuos con SM es disponer de una herramienta útil que permita identificar a aquellos sujetos con riesgo más elevado de diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular. Un gran número de estudios prospectivos han demostrado que el SM se asocia a un

riesgo superior (Riesgo Relativo entre 2 y 4) de enfermedad coronaria y/o cerebral, así como una mortalidad más alta por eventos cardiovasculares⁽³¹⁻⁴⁴⁾. Este incremento de riesgo, aunque podría estar limitado sólo a los individuos diabéticos (la asociación de diabetes y SM aumenta en mujeres hasta 8 veces el riesgo cardiovascular), y ser consecuencia de la vasculopatía propia de esta enfermedad, también persiste en los sujetos normoglicémicos con SM, aunque en estos su magnitud es similar a la de otros factores de riesgo como la hipertensión o el tabaquismo^(30,32).

Existen corrientes de opinión contrapuestas a considerar al SM como una verdadera entidad. La forma imprecisa de definirse, su etiopatogenia incierta y una relación controvertida con la enfermedad cardiovascular han cuestionado su valor como marcador de riesgo^(45,46). Existen estudios en los que el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado al SM no es superior al que representa la suma algebraica de los componentes que lo integran^(47,48). Y en otros estudios, el SM se ha mostrado predictor para los hombres pero no para las mujeres⁽³⁵⁾.

EL SM EN EL SOPQ

Desde el 2003 existen hasta nueve estudios publicados que analizan diferentes aspectos de la relación entre el SOPQ y el SM. Al igual que en los datos obtenidos de la población general, también existen diferencias significativas entre las prevalencias reportadas cuando se hace referencia específica al SOPQ, que van desde el 0% al 46,4% (Tabla II)⁽⁴⁹⁻⁵⁷⁾. En general, los estudios americanos presentan porcentajes más altos, en todos los casos superiores al 30%, hecho probablemente condicionado por el alto índice de obesidad troncular de esta población. En un reciente estudio prospectivo realizado en nuestro centro (datos no publicados) la prevalencia observada fue del 20,4%. Aunque inferior a los trabajos americanos, esta contrasta con otros estudios europeos como el italiano de Carmina y cols que con un 8,9% es el que presenta la cifra más elevada. No dejan de sorprender resultados como los de Vrbikova y cols que no aprecian ningún caso de SM entre 69 mujeres estudiadas o los de Vural y cols. con una prevalencia del 2,3%. Entre las potenciales causas que justificarían las diferencias encontradas, la etnia puede ser un factor a tener en cuenta aunque muy

TABLA II ESTUDIOS DE PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

	País	Nº de casos	Edad Media (años)	IMC (kg/m ²)	Prevalencia SM grupo estudio (%)	Prevalencia SM grupo control (%)
Glueck y cols, 2003 ⁽⁴⁹⁾	EE.UU.	138	31	nr	46,4	No
Apridonidze y cols, 2005 ⁽⁵¹⁾	EE.UU.	106	nr	nr	43	No
Dorkras y cols, 2005 ⁽⁵²⁾	EE.UU.	129	28	nr	47,3	4,3
Coviello y cols, 2006 ⁽⁵⁰⁾	EE.UU.	49	17	nr	37	No
Erhmann y cols, 2006 ⁽⁵³⁾	EE.UU.	368	nr	32	33,4	No
Marcondes y cols, 2007 ⁽⁵⁷⁾	Brasil	73	25	nr	28,5	No
Vrbikova y cols, 2005 ⁽⁵⁴⁾	R. Checa	69	24	30,4	0	0
Vural y cols, 2003 ⁽⁵⁵⁾	Turquía	43	21,4	23	2,3	0
Carmina y cols, 2006 ⁽⁵⁶⁾	Italia	225	24,9	23,4	8,9	5
Espinós y cols, 2007	España	98	26,2	27,2	20,4	No

IMC: Índice de masa corporal, SM: Síndrome metabólico.

probablemente existan profundas diferencias en las poblaciones seleccionadas. Carmina y cols apreciaron que al utilizar dos sistemas de clasificación diferentes (el del NCEP y el de la OMS), la prevalencia fue del doble (hasta un 16%) con el sistema de la OMS, hecho atribuido a la menor incidencia de obesidad e hiperlipemia que presenta la población italiana. Asimismo cuando se separaron las poblaciones que reunían criterios clásicos de ovario poliquístico (anovulación/disovulación e hiperandrogenismo) de aquellas pacientes con hiperandrogenismo y ovario poliquístico ecográfico pero normoovuladoras la prevalencia de SM se reducía hasta prácticamente la mitad en estas últimas. Otro factor que también se ha señalado es la influencia de la edad. Apridonidze y cols aprecian como sólo en mujeres con un IMC superior a 30 kg/m² la prevalencia en un grupo de SOPQ entre los 20 y 29 años es similar a la de 30 a 39 años (58,6% vs 61,8%), mientras que con IMC inferiores, las mujeres mayores presentan porcentajes muy superiores (ninguna entre los 20-29 años por un 23,1% entre 30-39 años si el IMC era inferior a 25 kg/m² y un 16,7% versus un 40% si el IMC se encontraba entre 25 y 30 kg/m²).

Lo que si que parece un hecho evidente es que independientemente de la procedencia, aquellos estudios que han incluido un grupo control arrojan diferencias significativas en la incidencia de SM a favor de las mujeres con SOPQ, que en alguno de los casos llega incluso a ser hasta 11 veces más alta. El estudio más amplio fue el multicéntrico americano-ca-

nadiense de Ehrmann y cols. Excluyendo a las mujeres diabéticas, la prevalencia de SM con criterios NCEP resultó de un 33,4%. Ninguna mujer con SM tenía un IMC inferior a 27 kg/m², y en cambio, hasta un 40% de los casos con IMC elevado lo presentaban. Separando la población en cuatro percentiles de I e índice de testosterona libre (ITL) apreciaron que aquellas mujeres en el percentil superior tenían 13,7 y 5 veces más probabilidades de SM, respectivamente. Coviello y cols, estudiando una población de adolescentes de Pensilvania, aprecian resultados similares en relación con los factores relacionados con la presencia o no de SM, siendo la odds ratio (OR) para el ITL de 4,8, de 3,8 para el IMC, de 3 para la proteína portadora de esteroide sexuales (SHBG) y de 2,6 para el HOMA (Homeostasis metabolic assessment). La relación entre SM e insulino resistencia también se hace patente, aunque de forma indirecta en el estudio americano de Dorkras y cols, en el que se aprecia que el factor que mejor predice la aparición de un SM en la población con SOPQ, es un cociente Triglicéridos/HDL superior a 3,2 siendo la sensibilidad de un 90,0%, la especificidad del 87,5%, el VPP y el VPN del 85,1% y del 92,5%, respectivamente. Asimismo una dieta alimentaria asociada a metformina durante 6 meses normalizó la tensión arterial sistólica y diastólica y la glucemia en un 60% de las pacientes con SM, los triglicéridos en la tercera parte de los casos y la HDL en un 13%, hecho que también refleja la clara relación entre obesidad, IR e hiperinsulinismo secundario y SOPQ.

De todos los parámetros que definen al SM, la circunferencia abdominal (o en su defecto el IMC) y la HDL son los que más frecuentemente están alterados (entre un 60-80% de las mujeres estudiadas), le siguen la hipertensión y la hipertrigliceridemia y por último, la hiperglicemia (en la mayoría de estudios su frecuencia es inferior al 10%). Por ello la triada más común suele ser perímetro abdominal, HDL y tensión arterial o hipertrigliceridemia.

SOPQ, SM Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV)

Todas las evidencias presentadas llevan a suponer que las pacientes con SOPQ presentan un riesgo superior de ECV y/o un adelantamiento en la edad de presentación de la misma. No obstante, no existen estudios prospectivos longitudinales que demuestren esta relación causal. En cambio, los estudios retrospectivos, lejos de mostrar una uniformidad en sus conclusiones, arrojan más dudas al respecto. Ello está probablemente condicionado por la falta de criterios de selección unificados y objetivables. La máxima incidencia de ECV se produce a partir de los 50-60 años, mientras que el SOPQ es una enfermedad que manifestándose ya en etapas precoces de la vida reproductiva, suele remitir espontáneamente a partir de la década de los 40. Por ello, existe un desfase temporal entre ambas situaciones que no sólo condiciona la relación de causalidad, sino que a tenor de los diferentes criterios de diagnósticos utilizados (resección cuneiforme, NICHHD, Rotterdam) en el curso de los años, impide la homogeneización de la muestra^(58,59). Pierpoint y cols. estudiando 800 mujeres con diagnóstico anatomopatológico de SOPQ no apreciaron un incremento de la mortalidad por enfermedad coronaria en el grupo estudio⁽⁶⁰⁾. Asimismo, este mismo grupo en un estudio retrospectivo de cohortes con seguimiento a 5 años y una media de edad de 56,7 años, pese a mostrar un porcentaje superior de factores de riesgo cardiovascular en el grupo estudio, no apreciaban diferencias significativas en la prevalencia de enfermedad coronaria (4,7% en las mujeres con SOPQ respecto a un 4% en el grupo control)⁽⁶¹⁾. En cambio, un estudio pionero de Dahlgren en población sueca utilizando los mismos criterios apreciaron que las pacientes con SOPQ presentaban una prevalencia 7 veces superior

de diabetes mellitus, 3 veces más alta de hipertensión, un perímetro abdominal significativamente mayor así como unos niveles de I basales más altos y menores de SHBG. Mediante un modelo matemático que incluía los diferentes factores de riesgo, la población con SOPQ presentaba un riesgo relativo de 7,4 de infarto agudo de miocardio respecto a un grupo control⁽⁶²⁾. Talbott y cols identificando mujeres con anovulación hiperandrogénica, y tras un seguimiento de 10 años, apreciaron respecto a un grupo control una OR para eventos cardiovasculares de 5,91⁽⁶³⁾. Asimismo, en un pequeño estudio checo un 21% de SOPQ reportaron síntomas de enfermedad coronaria por un 5% del grupo control⁽⁶⁴⁾. Utilizando otros marcadores del SOPQ como las alteraciones del ciclo menstrual o la poliquistosis ovárica también se han obtenido evidencias de esta asociación^(65,66).

Las observaciones, que suelen ser más uniformes y consistentes, son las que relacionan al SOPQ con los factores de riesgo para ECV o con marcadores subrogados de la misma. La prevalencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en Europa es cercana al 20%, y aunque claramente inferior a la de otros países asiáticos y americanos (que van del 22,4 al 47%), representa cuatro más que la población general⁽⁶⁷⁻⁷³⁾. Los resultados son menos concluyentes en lo que hace referencia a la hipertensión o la dislipemia. Aunque los valores individuales suelen encontrarse dentro de la normalidad, existe una tendencia a que las pacientes con SOPQ presenten cifras de tensión arterial, triglicéridos y LDL de baja densidad superiores y de HDL inferiores a un grupo control⁽⁷⁴⁻⁷⁹⁾. Holte y cols. demostraron que estas pacientes presentaban una prevalencia superior de tensión arterial lábil, reflejo de un estado prehipertensivo⁽⁸⁰⁾. También se ha descrito un cambios proinflamatorios y protrombóticos como una disminución de la capacidad fibrinolítica, un aumento del PAI 1 o de los niveles de proteína C-reactiva⁽⁸¹⁻⁸³⁾. A ello deberíamos añadir la disfunción endotelial con disminución de la capacidad de vasodilatación vascular óxido nítrico dependiente e incremento de la reactividad como lo demuestran los incrementos de hasta 5 veces de los niveles de endotelina 1⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾.

En relación a los marcadores subrogados de enfermedad arteriosclerótica, existen estudios en pacientes con SOPQ evaluando mediante angiografía y tomo-

grafía el grado de calcificación de la arteria aórtica y las coronarias o mediante ecografía el grosor de la íntima carotídea. Wild y cols en 1990 fueron los primeros en apreciar que en mujeres en las que se había practicado una cateterización coronaria, las mujeres con alteraciones presentaban en su historia antecedentes de hirsutismo y acné⁽⁸⁷⁾. Posteriormente, Birdsall y cols. reportan que las mujeres con ovario poliquístico presentan un número de segmentos coronarios con más de un 50% de estenosis superior a las mujeres con ovarios normofoliculares (1,7 frente a 0,82)⁽⁸⁸⁾. Ya con técnicas tomográficas el grupo de Talbot y cols. apreciaron que tanto la prevalencia como el grado de extensión de las calcificaciones coronarias eran significativamente superiores en pacientes con SOPQ, siendo éste predictivo de las mismas con una odds ratio de 2,31⁽⁸⁹⁾. Otros factores relacionados eran la obesidad, el tabaquismo, el hiperinsulinismo o una HDL baja. Guzick y cols. en mujeres con SOPQ de más de 40 años apreció que el grosor de la íntima carotídea era de 0,68 mm superior a los 0,63 del grupo control⁽⁹⁰⁾. Este mismo grupo de la Universidad de Pittsburg comparando 125 pacientes con SOPQ con 142 controles sólo se apreciaron diferencias de grosores carotídeos en los grupos de población de más de 45 años, siendo comparables en mujeres jóvenes⁽⁹¹⁾.

En resumen, la falta de evidencia no implica obligatoriamente la ausencia de la misma⁽⁹²⁾. Es discutible que en mujeres delgadas con SOPQ no insulino resistentes el impacto negativo del hiperandrogenismo, especialmente sobre el perfil lipídico, pudiera condicionar un riesgo significativo de ECV, y en cualquier caso, probablemente quedaría compensado con el hiperestronismo mantenido del que se suele acompañar. En cambio, la mujeres obesas, en especial cuando el acumulo de grasa es predominantemente visceral, y este se acompaña indefectiblemente de una insulino resistencia y un hiperinsulinismo mantenido, tanto en pacientes poliquísticas como en mujeres normoovuladoras se ha demostrado un incremento del riesgo^(93,94). Por ello, el SOPQ, que en muchos casos también es la consecuencia y no la causa de las alteraciones metabólicas, debería ser contemplado como un signo de alerta que aparece precozmente y en el que deberían tomarse especial énfasis la implementación de medidas cardiosaludables con el objetivo de evitar problemas en edades posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynaecol* 1935; 29: 181-191.
2. Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2002;17: 2495-2499.
3. Azziz R. Androgen excess is the key element in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 252-255.
4. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 2003; 8:2289-93.
5. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism of action and implications for pathogenesis. *Endoc Reviews* 1997; 18: 774-800.
6. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 2003; 8:2289-93.
7. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
8. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109:S135-S148.
9. Adams JM II, Pratipanawat T, Berria R y cols. Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin resistant humans. *Diabetes* 2004;53:25-31.
10. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Lipid induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha. *Diabetes* 2002; 51: 2005-11.
11. Boden G, Cheung P, Stein TP, Kresge K, Mozzoli M. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E12-E19.
12. Wiesenthal SR, Sandhu H, McCall RH y cols. Free fatty acids impair hepatic insulin extraction in vivo. *Diabetes* 1999; 48: 766-74.
13. Unger RH, Zhou YT. Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover. *Diabetes* 2001; 50 (Suppl. 1): S118-S121.
14. Yamauchi T, Kamon J, Waki H y cols. The fat-derive hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-6.

15. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-53.
16. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33:283-303.
17. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4:32-8
18. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
19. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organisation, Geneva;1999. Report No. 9.2. (http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf)
20. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-3.
21. Executive summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
22. Grundy SM, Brewer B Jr, Cleeman JI y cols. Definition of metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 109:433-8. (2004 guidelines at www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.pdf). Accessed March 2007.
23. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006. (http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf) Accessed March 2007.
24. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH y cols. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52.
25. Diabetes Atlas, third edition. International Diabetes Federation 2006, Brussels.
26. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR y cols. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112:2735-52. (<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/112/17/2735>) Accessed March 2007.
27. The DECODE Study Group. Comparison of three different definitions for the metabolic syndrome in non-diabetic Europeans. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2005; 5:161-8.
28. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-9.
29. Ascaso JF, González-Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Masana Marí L, Millán Núñez-Cortés J y cols. Diagnosis of metabolic syndrome. Adaptation of diagnostic criteria in our setting. Recommendations of the HDL forum. *Rev Clin Esp* 2006; 206:576-82.
30. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gonzalez-Sanchez JL, Seclén S, Villena A y cols. Metabolic Syndrome in Nondiabetic Subjects. *Diabetes Care* 2006; 29:685-691,
31. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italianen GJ, Pio JR y cols. Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality From Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults. *Circulation*. 2004; 110:1245-50.
32. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-16.
33. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1251-7.
34. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004; 173:309-14.
35. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164:1066-76.
36. Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Arch Intern Med* 2004; 164:1092-7.
37. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112:666-73.

38. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28:385-90.
39. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. C-reactive protein the metabolic syndrome prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110:380-5.
40. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 2003; 26:1251-7.
41. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels-a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165:285-92.
42. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108:414-9.
43. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112:3066-72.
44. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs. Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165:2644-50.
45. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1684-99.
46. Zimmet P, Shaw J, Alberti KG. Preventing Type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet Med* 2003; 20:693-702.
47. Iribarren C, Go AS, Husson G, Sidney S, Fair JM, Quettermous T, Hlatky MA, Fortmann SP. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1800-7.
48. Wang J, Routsalainen S, Moilanen L, Lepistö P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J* 2007; 28:857-64.
49. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52:908-15.
50. Coviello AD, Legro SL, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:492-7.
51. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno NJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1929-35.
52. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, VanVoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obst Gynecol* 2005; 106:131-7.
53. Ehrmann DA, Lijenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:48-53.
54. Vrbikova J, Vondra K, Cibula D, Dvorakova K, Stanicka S, Sramkova D, y cols. Metabolic syndrome in young Czech women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20:3328-32.
55. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirei A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 9:2409-13.
56. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:141-5.
57. Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51:972-9.
58. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 2003; 24:302-12.
59. Cho, LW, Randeva HS, Atkin SL. Cardiometabolic aspects of polycystic ovarian syndrome. *Vasc Health risk Manag* 2007; 3:55-63.
60. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:581-6.

61. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:595-600.
62. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992; 71:599-604.
63. Talbott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:111-33.
64. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15:785-9.
65. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards J, Willett WC, Hunter DJ, Colditz GA, Speizer FE, Manson JE Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:2421-42
66. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126:32-5.
67. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, Cacciari M y cols. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004; 53: 2353-8.
68. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL y cols. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-6.
69. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-9.
70. Barcellos CR, Rocha MP, Hayashida SA, Nery M, Marcondes JA. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51:601-5.
71. Chen Xi, Yangl D, Li L, Feng S, Wang L. Abnormal glucose tolerance in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21:2027-32.
72. Dabadghao P, Roberts BJ, Wang J, Davies MJ, Norman RJ. Glucose tolerance abnormalities in Australian women with polycystic ovary syndrome. *Med J Aust* 2007; 187:328-31.
73. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asia women with polycystic ovary syndrome. *Internat J Gynecol Obst* 2001; 75:177-84.
74. Legro RS, Blanche P, Krauss RM y cols. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertil Steril* 1999; 72:990-5.
75. Legro RS, Kunselman AR y cols. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001 111:607-13.
76. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer Pd y cols. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001; 16:556-60.
77. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1357-63.
78. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54:447-53.
79. Orbetzova MM, Shigarminova RG, Genchev GG y cols. Role of 24-hour monitoring in assessing blood pressure changes in polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv)* 2003; 45:21-5.
80. Holte J, Gennarelli G, Berne C y cols. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod* 1996; 11:23-8.
81. Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S y cols. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3871-5.
82. Boulman N, Levy Y, Leiba R y cols. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2160-5.
83. Atiomo WU, Bates SA, Condon JE y cols. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69:236-41.
84. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, y cols. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001; 103:1410-5.

85. Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JM. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:742-6.
86. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4666-73.
87. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990; 54:255-9.
88. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126:32-5.
89. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, y cols. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2414-21.
90. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5454-61.
91. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, y cols. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1224-9; discussion 1229-32.
92. Engin-Ustun Y, Ustun Y, Meydanli MM, Kafkasli A, Yetkin G. Are polycystic ovaries associated with cardiovascular disease risk as polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 324-8.
93. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5711-6.
94. Haffner SM. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? *Am J Med* 2007; 120: S10-S17.

Exploración de la pareja estéril

S. Peón

DEFINICIONES EN ESTERILIDAD

La capacidad reproductiva natural está influenciada por diversos factores como: el cambio de papel en la sociedad de la mujer, la postergación del matrimonio y del primer embarazo, el aumento del uso de anticonceptivos y de técnicas de aborto, la situación económica y la preocupación por el medio ambiente.

Nivel C

El rendimiento reproductivo del ser humano se encuentra influido no sólo por factores medioambientales sino por factores intrínsecos a la naturaleza de la especie

Eficacia reproductiva: se ha calculado que el número de coitos necesarios para obtener un embarazo, es de 108 en mujeres de 20 a 29 años, remarcando la importancia de la edad de la mujer, así como la frecuencia del coito y no sólo del número.

Nivel C

Para una óptima eficacia reproductora se recomienda mantener las relaciones sexuales cada 2 o 3 días, sin programarlas con la ovulación debido al estrés que esto produce

Todo ello determina que en cada ciclo ovulatorio, las parejas sin problemas de fertilidad y relaciones sexuales regulares y no protegidas, tienen entre un 20-30% de posibilidades de lograr un embarazo.

Nivel C

A las parejas con deseo reproductivo se les debe informar de que el 85% de la población general concibe en el primer año, con relaciones sexuales regulares y en ausencia de medidas anticonceptivas, y de las que no conciben en el primer año, la mitad lo harán en el segundo (probabilidad acumulativa del 93%)

Uno de los mayores factores que afectan a la concepción es la edad de los progenitores, sobre todo de la mujer, así se observa una disminución de la capacidad reproductora en la mujer a partir de los 35 años, siendo más significativa a partir de los 40 años. La edad del varón afecta en menor grado a la capacidad reproductora de la pareja, aunque se demuestra una disminución significativa a partir de los 40 años.

Nivel C

Las parejas con deseo reproductivo deben de ser informadas de que la fertilidad femenina declina con la edad, pero que el efecto sobre la fertilidad masculina es menos claro. La disminución comienza en la mujer a los 35 años, siendo ésta más intensa a partir de los 40 años.

Recomendaciones de la ESHRE

- Fertilidad: capacidad para conseguir un embarazo tras un año de exposición regular al coito.

- Esterilidad: incapacidad de la pareja para conseguir un embarazo tras un año de exposición regular al coito.
- Subfertilidad: capacidad para conseguir embarazo sin ayuda médica pero en un periodo superior a un año.
- Fecundabilidad: probabilidad de conseguir un embarazo durante un ciclo menstrual.
- Fecundidad: capacidad para conseguir un feto vivo y viable en un ciclo menstrual con exposición al coito.

RSAA

Esterilidad es la incapacidad para conseguir un embarazo tras un año de exposición regular al coito. Se considera esterilidad primaria cuando nunca se ha conseguido embarazo sin tratamiento. Se habla de esterilidad secundaria si tras una gestación conseguida sin tratamiento, transcurren más de 12 meses sin conseguir un nuevo embarazo. Se está buscando un consenso coordinado por la ESHRE para definir los diferentes términos que se utilizan en medicina reproductiva

ESTUDIO BÁSICO DE ESTERILIDAD EN LA MUJER

El estudio se inicia tras un año de relaciones sexuales sin protección. Distintos factores asociados podrían ser indicativos de iniciar a los 6 meses el estudio (más de 35 años en la mujer, anormalidades menstruales, historia de enfermedad pélvica, testicular o cirugías a estos niveles).

La esterilidad puede ser de causa femenina (40%), masculina (40%) o mixta (20%) cuando afecta a los dos miembros de la pareja.

Anamnesis y exploración física

- Se investigará sobre patologías no ginecológicas con repercusión reproductiva, como endocrinopatías, enfermedades autoinmunes y antecedentes de cirugía abdomino-pélvica.
- Indagar sobre el consumo de medicamentos, así como de tabaco, alcohol y otras drogas.
- Antecedentes ginecológicos: menarquia prematura, tipo menstrual, dismenorrea, dispareunia, métodos anticonceptivos utilizados.

- Determinación del IMC y posible sobrepeso para aconsejar programas de adelgazamiento, incluso en pacientes normoovuladoras.
- Valorar la existencia de hirsutismo.
- Medición de presión arterial.
- Exploración ginecológica completa con citología cervical. En caso de sospecha clínica de enfermedades de transmisión sexual, deberán realizarse cultivos y pruebas pertinentes para su confirmación.
- Ofrecer, si fuera necesario, la valoración de la pareja por un profesional adecuado cuando se detecte estrés personal y/o afectación de la relación de pareja.

Ecografía transvaginal

Nos proporciona ayuda para descartar patología orgánica a nivel de genitales internos que podría ser responsable de la esterilidad.

También útil para realizar ecograma ovárico basal (recuento de folículos antrales)

Análítica general

Hemograma completo, bioquímica, estudio de coagulación y serologías de rubeola, toxoplasma, lúes, VHB, VHC y VIH.

Perfil hormonal

- Determinación del 2º al 4º día del ciclo de FSH, LH, estradiol.
- Imprescindible en mujeres de más de 35 años en las que la reserva ovárica puede estar comprometida. Valores de FSH superiores a 15 mUI/ml son patológicos y se relacionan con un mal pronóstico reproductivo; valores menores de 10 mUI/ml son normales, sobre todo si se asocian a estradiol menor de 40 pg/ml; valores entre 10 Y 15 mU/ml de FSH son intermedios y reflejan la influencia de la edad en la fecundidad.
- Considerar en mujeres con ciclos irregulares ampliar el estudio hormonal con objeto de orientar la localización de la patología (prolactina y TSH en patología hipofisaria, FSH y LH para identificar hipogonadismos hipo o hipergonadotropos, así como, criterios diagnósticos de SOP, 17-OH progesterona en hiperplasia suprarrenal, SDHEA y testosterona en hirsutismo).
- Las mujeres con problemas de fertilidad no han de-

mostrado tener más patología tiroidea que las de la población general, pero aquellas que poseen niveles normales de anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina logran mejores índices de embarazos y menos pérdidas abortivas que las que tienen niveles anormales.

Nivel C

La determinación de prolactina no debería realizarse a la paciente estéril con ciclos menstruales conservados y sí a aquella con irregularidades ovulatorias, galactorrea o sospecha de tumor hipofisario

Nivel C

Las pacientes estériles no tienen mayor número de patologías tiroideas que la población general. Sólo se realizarán estudios de función tiroidea en pacientes con síntomas clínicos de esta patología

Nivel C

Los test de reserva ovárica tienen una sensibilidad y especificidad limitada en la predicción de fertilidad. Sin embargo, la mujer con niveles elevados de gonadotropinas basales debería ser informada de que probablemente su fertilidad esté reducida

mación de la ovulación. En mujeres con ciclos regulares un único valor superior a 30 nmol/l o 10 ng/ml el día 21 o 22 de ciclo son altamente sugestivos de ovulación.

- Curva de Temperatura basal: existe un pequeño aumento de temperatura por el efecto de la progesterona sobre el centro hipotalámico termorregulador. Bajo nivel de evidencia científica.
- Pico de LH urinario: Detecta niveles de LH > 10 mUI/ml. Su valor no está claramente establecido en la literatura.

Nivel B

Las mujeres con ciclos menstruales regulares deberían ser informadas de que probablemente su ovulación sea correcta

RSAA

En aquellas mujeres con ciclos irregulares deberían investigarse gonadotropinas basales, prolactina y progesterona en segunda fase

Nivel B

La utilización de curvas de temperatura basal para confirmar la ovulación no tiene seguridad para predecir la ovulación y no deberían ser recomendadas

Identificación de problemas ovulatorios

- La ovulación es un requisito imprescindible para la concepción y por ello debe investigarse siempre en el estudio de una pareja estéril, siendo responsable de hasta un 15-25% de las causas de esterilidad.
- Una historia de ciclos menstruales regulares (24-35 días) se correspondería con una correcta ovulación en un 97% de los casos, por lo que una historia de alteraciones menstruales es fuertemente predictiva de anovulación. La confirmación de un adecuado estado ovulatorio es difícil por la existencia de gran variabilidad y falsos negativos, no existiendo ninguna prueba definitiva salvo la consecución de embarazo.
- La determinación de niveles séricos de progesterona en fase lútea media son útiles para la confir-

Confirmación de la permeabilidad tubárica

Las obstrucciones parciales o totales de las trompas de Falopio o las adherencias periováricas son, de forma aislada o en combinación con otros problemas de fertilidad, responsables de aproximadamente el 30% de las causas de esterilidad. Enfermedades de transmisión sexual, cirugía pélvica o abdominal, peritonitis o endometriosis son las principales causas de factores tuboperitoneales causantes de esterilidad. En los casos en que por alguna razón se decida iniciar tratamiento de la esterilidad con técnicas de fecundación *in vitro*, el factor tubárico puede quedar sin ser valorado.

Histerosalpingografía (HSG). Visualización fluoroscópica y radiográfica de la cavidad uterina y trompas, tras inyección de contraste opaco. Está considerada como la forma menos invasiva y con mejor coste-efectividad para evaluar el estado tubárico. Permi-

te la evaluación de la cavidad uterina, así como la sospecha de adherencias peritoneales cuando la difusión de contraste a este nivel está retrasada o cuando se realiza de forma desigual. El momento adecuado de realizarla es la primera fase del ciclo menstrual antes de la ovulación para evitar una irradiación inadvertida en un embarazo incipiente, y previamente, como antes de cualquier proceso invasivo sobre genitales internos, deberíamos haber investigado la posibilidad de una infección asintomática frente a Chlamydia. En el caso de no haberse realizado un despistaje de dicha infección, debería administrarse antibioterapia profiláctica.

Los falsos positivos de la HSG para la obstrucción tubárica proximal son del 15%. Su sensibilidad es del 65% y su especificidad del 83%, siendo poco precisa para detectar adherencias peritubáricas y endometriosis peritoneal sin obstrucción de trompas.

Nivel C

Antes de cualquier instrumentación uterina debería realizarse un despistaje de infección

RSAA

Los antibióticos profilácticos pudieran ser considerados antes de la realización de una histerosonosalpingografía

Nivel B

A las mujeres estériles sin antecedentes de interés (enfermedad inflamatoria pélvica, ectópico previo o endometriosis) debería ofrecérsele la HSG para el estudio de un posible factor tubárico por ser una técnica sensible, poco invasiva y más eficiente que la laparoscopia

Histerosonosalpingografía (HSSG). Permite el estudio de la cavidad uterina con la valoración de permeabilidad tubárica tras utilizar bolos de 1-2 ml de medios salinos o micropartículas de Galactosa. El estudio de la cavidad uterina es más preciso que con la HSG y se evita la irradiación gonadal. También evita el riesgo de reacción alérgica al contraste. Su sensibilidad y especificidad son concordantes con la HSG (85,8% y 90,4%) presentando valor predictivo positivo del 91,2% y valor predictivo negativo del 68,2%.

Nivel C

Con un especialista experto, la investigación del factor tubárico podría hacerse mediante histerosonosalpingografía y ello supone una alternativa válida y efectiva en pacientes sin antecedentes de interés

Nivel B

El uso de la histerosonosalpingografía parece estar justificado como recurso de primera línea diagnóstica aunque no haya desplazado aún a la HSG

Laparoscopia. Considerada como un test estándar para la función tubárica con capacidad para reducir la incidencia de esterilidad inexplicada entre 3-10%, e incluso valorada como exploración necesaria para un correcto diagnóstico. Sin embargo, indicar una laparoscopia cuando datos aportados por la HSG y ecografía pélvica son normales, y no existen antecedentes inflamatorios pélvicos ni de enfermedades de transmisión sexual, carece actualmente de sentido.

ESTUDIO BÁSICO DE ESTERILIDAD EN EL HOMBRE

La evaluación inicial de la esterilidad masculina es sencilla y por ello la realización de un seminograma debería preceder a cualquier valoración invasiva de la mujer. Los valores de referencia del seminograma corresponden a población fértil pero en ningún momento son valores de normalidad, ni indican fertilidad o esterilidad, pues varones por debajo de esos valores pueden conseguir gestaciones. La patología genética del varón causante de esterilidad no es totalmente conocida en la actualidad.

Aproximadamente un 33% de los problemas de esterilidad son de causa masculina y otro 20% podría coexistir con otras patologías. A pesar de ello, no siempre se ofrece a las parejas un planteamiento y tratamiento adecuado para esta causa.

Anamnesis y exploración:

En la anamnesis deberíamos identificar la existencia de embarazos previos como factor de buen pronóstico y los antecedentes de cirugía testicular por criptorquidia, cirugía inguinal por hernias, así como otros procedimientos quirúrgicos pélvicos, quimioterapia,

TABLA I VALORES DE REFERENCIA DEL EYACULADO SEGÚN MANUAL OMS-99 DE ANÁLISIS DE SEMEN

Parámetro	Valor normal	Anomalía
Volumen	≥ 2 mL	Aspermia: ausencia de eyaculado Hipo:<2 mL, Hiper > 7 ml
Viscosidad	≤ 2 cm	
Licuefacción	Completa	
Color	Nacarado	
pH	>7,2	
Concentración	≥ 20 millones de spz/mL	Oligozoospermia
Nº spz por eyaculado	≥ 40 millones de spz	
Movilidad	≥ 50% de los spz con motilidad tipo a + b, o bien > 25 % con motilidad tipo a	Astenozoospermia
Morfología	Aún no se han podido estudiar usando criterios OMS-99 varones fértiles para establecer un valor de referencia. Lo único que está establecido es que varones con <15% de formas normales tienen menor tasa de fecundación	Teratozoospermia
Vitalidad	≥ 75% de formas no teñidas	Necrozoospermia
MAR o IBT test (detecta Ac antispz)	≥ 50% de spz móviles no unidos	Factor masculino inmunológico

Términos no descritos por la OMS 99 pero aceptados internacionalmente referentes a la calidad seminal son:

- *Criptozoospermia: ausencia de espermatozoides en la observación microscópica de una muestra, pero observándose éstos al analizar el sedimento de la muestra tras centrifugación.*
- *Polizoospermia: cuando la concentración de espermatozoides es >250 mill/mL, no estando claro si esta elevada concentración es causa de esterilidad.*

exposición a radiaciones, tóxicos (herbicidas, pesticidas, drogas y alcohol), procesos inflamatorios (epididimitis y orquitis), traumatismos testiculares, atrofas y estados obstructivos de las vías seminales como factores de mal pronóstico.

La exploración andrológica es siempre aconsejable e indiscutible ante la sospecha de cualquier tipo de patología que pudiera relacionarse con el problema consultado. Debería determinarse el índice de masa corporal y confirmarse la existencia de una virilización normal con pene y meato normal, de testículos normotróficos con consistencia normal y de deferentes palpables. La solicitud de un seminograma debe realizarse en la primera visita.

Seminograma y Test de Recuperación de espermatozoides móviles (REM)

El análisis de semen nos indica el estado funcional de la secreción exocrina de las glándulas sexua-

les masculinas y nos orienta sobre patologías del sistema genital. Ese análisis de semen debe realizarse utilizando técnicas y criterios estandarizados como los descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y actualizados en el año 2002 por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE).

Se deberá tener presente a la hora de interpretar los resultados obtenidos: el tiempo de abstinencia (idealmente 3-4 días), la obtención de todo el eyaculado (evitar pérdidas en la recogida), el método de recogida (debe ser por masturbación directamente en un frasco adecuado) y las condiciones y demora en el transporte del semen hasta el laboratorio.

Los parámetros básicos a determinar en un análisis de semen deben ser: examen macroscópico (licuefacción, aspecto, volumen, viscosidad y pH), concentración de espermatozoides y otras células, movilidad, vitalidad y morfología espermática, presencia de aglu-

tinaciones y detección de anticuerpos antiespermatozoide unidos a la superficie espermática.

La gran variación biológica que existe en los parámetros seminales, obliga a que para una evaluación inicial de la función testicular sean necesarias dos muestras de semen que difieran entre 1 y 3 meses. En caso de que el análisis se realice dentro de un estudio básico de esterilidad, se aconseja realizar un seminograma y si éste resulta anormal repetirlo. Si los resultados de estos dos análisis discrepan, será necesario analizar otras muestras. Si se somete al varón a cualquier tipo de tratamiento quirúrgico o farmacológico con el fin de mejorar la calidad seminal, deberemos esperar al menos tres meses para estudiar otro eyaculado y determinar la influencia de dicho tratamiento.

REM. Espermatozoides móviles rectilíneos por ml de eyaculado. Su objetivo es identificar el número real de espermatozoides con mejor movilidad, una vez desechados el plasma seminal, los espermatozoides inmóviles y las células inmaduras y detritus que pudiera haber en la muestra.

RSAA

En una pareja estéril debe hacerse un seminograma antes de realizar estudios invasivos en la mujer.

RSAA

Los métodos y resultados del análisis de semen del varón estéril deberían realizarse e interpretarse de acuerdo a las recomendaciones de la OMS de 1999

Nivel C

Si un primer seminograma es anormal, deberían repetirse análisis confirmatorios

OTROS ESTUDIOS

Estudio del endometrio

Se han propuesto distintas formas de abordar el estudio del endometrio (grosor y aspecto ofrecido con ecografía vaginal, Doppler, biopsia endometrial, estudio de integrinas, microscopía electrónica con visualización de pinópodos, análisis de líquido endometrial), ninguno de los métodos actuales para su valoración

son predictivos ni efectivos a la hora de utilizarlos como indicadores de implantación embrionaria, debido a que la receptividad y normalidad endometrial no dependen de un parámetro aislado, sino que son la suma del correcto funcionamiento de todos los factores que son conocidos (vasculares, hormonales, morfológicos, funcionales) y otros que no conocemos.

Nivel B

No debería realizarse biopsia endometrial para estudiar la fase lútea en la mujer por los bajos valores predictivos de la prueba y porque no hay evidencia de que el tratamiento de los defectos de fase lútea mejoren las tasas de embarazo.

Test Postcoital (TPC)

Los factores cervicales son una inusual causa de esterilidad. El TPC carece de validez ya que no es predictor de pronóstico ni es indicador de ningún tipo de terapia. Los distintos test in vivo e in vitro para el estudio de la esterilidad de causa cervical, no tienen ninguna relevancia ya que el tratamiento para la esterilidad sin causa aparente sobrepasa la barrera cervical en su primer escalón terapéutico con la inseminación intrauterina.

Tradicionalmente el diagnóstico del factor cervical era realizado mediante el TPC en fase periovulatoria. Este test realizaba una valoración del moco cervical (volumen, filancia, consistencia, presencia de procesos inflamatorios e infecciosos) y cuantificaba la presencia de espermatozoides móviles a este nivel de 2 a 8 horas después de una relación sexual. Esta determinación guardaba buena relación con un seminograma normal en el caso de que fuese adecuada, pero no a la inversa, por lo que se producían conclusiones erróneas que llevaban a prescribir terapias que no mejoraban la fertilidad.

Nivel B

No se recomienda el uso rutinario del test postcoital en la investigación de esterilidad por no tener valor predictivo sobre las tasas de embarazo

Estudio de la reserva ovárica

El pool de folículos primordiales en el ovario determina su reserva y, consiguientemente, traduce su

potencialidad de fertilidad. La marcada variabilidad individual en el deterioro cuantitativo y cualitativo de dicha dotación folicular como consecuencia de la edad (envejecimiento ovárico), patologías ováricas previas o yatrogenicidad, provoca una incertidumbre clínica en la respuesta individual a las pruebas desarrolladas para su estudio, cuestionándose su potencial predictivo, tanto aisladamente como en combinación.

Marcadores estáticos

- Edad.
- FSH Basal: cuando los niveles plasmáticos sobrepasan 20 mUI/mL en una mujer de <35 años nos encontramos con la posibilidad de estar frente a un fallo ovárico oculto o ante una baja respuesta para una pauta de estimulación.
- Estradiol basal: una determinación de <80 pg/ml con FSH normal en una mujer > de 38 años, supone un buen dato pronóstico para el éxito del tratamiento a realizar.
- Inhibina B: un producto de las células de la granulosa de la cohorte de los folículos primarios y antrales tempranos, cuando está disminuida (< 45 pg/ml) podría estar reflejando un mal pronóstico para FIV o una menor dotación de estas subpoblaciones, aunque este dato está cada vez más cuestionado. El valor de confianza para predecir la reserva ovárica es insuficiente y su determinación no está recomendada (NIVEL C).
- La hormona anti-mulleriana (AMH) es una glicoproteína producida en la granulosa de los folículos en crecimiento inicial e implicada en la regulación de la foliculogénesis. Declina con la edad y guarda estrecha correlación con el número de folículos antrales. Se trata de un marcador prometedor pero no ha demostrado aún su eficacia para el uso individual.
- Ecografía TV: permite la determinación del número de folículos antrales (entre 2-10 mm) durante la primera fase folicular. Este parámetro guarda mejor correlación con el envejecimiento ovárico que los marcadores bioquímicos. También determinaremos el volumen ovárico basal y el flujo estromal.

Marcadores dinámicos:

- Test de Navot o Test de Clomifeno.
- Test de Efort-Exogenous FSH Ovarian Reserve Test
- GAST – GnRH Agonist Stimulation Test.

Nivel C

Los test de reserva ovárica no deberían usarse como pruebas excluyentes para tratamientos que conlleven estimulación ovárica ya que poseen una sensibilidad y especificidad limitada para predecir el potencial de fertilidad

Nivel C

Aquellas mujeres que obtuvieran resultados anormales en los test de reserva sí deberían ser informadas de que poseen una fertilidad disminuida

Histeroscopia

La histeroscopia es el procedimiento ideal para la evaluación de la cavidad uterina. En la actualidad es posible el uso de histeroscopios de <3,5 mm de diámetro externo (minihisteroscopia) que disminuyen notablemente las molestias producidas durante la exploración.

Para la ESHRE la histeroscopia no debe ser ofrecida como parte de la investigación inicial, sino que debe ser solicitada solamente para confirmar dudas diagnósticas.

Nivel B

La histeroscopia no debe realizarse a menos que exista una sospecha clínica de patología uterina susceptible, tras su tratamiento, de mejorar las expectativas de fertilidad

ESTUDIOS GENÉTICOS EN EL VARÓN ESTÉRIL

Estudio de meiosis

Permite detectar anomalías de la línea germinal. Consiste en detectar alteraciones en el apareamiento de cromosomas homólogos, dando lugar a espermatozoides aneuploides y generando embriones anómalos en los procedimientos de FIV. Se realiza sobre espermatozoides obtenidos mediante biopsia testicular.

FISH en espermatozoides

Análisis cromosómico (13, 18, 21, X e Y) mediante hibridación in situ fluorescente específico en ca-

bezas espermáticas descondensadas, informando si presentan o no una dotación cromosómica correcta y evaluando, en consejo genético, el riesgo de transmisión de estas anomalías a la descendencia.

Estaría indicada en algunos casos como: fallos de implantación, abortos de repetición, embarazo previo con una cromosomopatía, pacientes sometidos a QMT/RT y pacientes con Oligo o Teratozoospermia severa.

Test de Fragmentación del DNA

Test que analiza las roturas o lesiones del material genético del espermatozoide. A mayor número de roturas peor pronóstico para conseguir embarazo. Los resultados se pueden ver influenciados por distintos factores como: condiciones ambientales, procesos febriles recientes, tiempo de demora en el análisis.

5.4. Microdelecciones en el cromosoma Y

Existen evidencias de que la espermatogénesis está controlada por ciertos genes que se encuentran en la región eucromática del brazo largo del cromosoma Y. Microdelecciones de estas regiones están relacionadas con azoospermias y oligozoospermias severas. Su frecuencia general es de un 7% en varones infértiles, por ello y también por su elevado coste y dificultad técnica es cuestionable su uso como método diagnóstico.

ANEXO:

NIVELES ATENDIENDO A LA FUERZA DE RECOMENDACIÓN

- Recomendación grado A: basada directamente en evidencia de nivel 1^a (meta-análisis de estudios aleatorizados) o 1B (al menos un estudio aleatorizado).
- Recomendación grado B: basada en evidencia de nivel 2 (2^a, al menos un estudio controlado bien diseñado, sin aleatorización; 2B, al menos un estudio de otro tipo, bien diseñado cuasi-experimental),

o recomendación extrapolada del nivel 1 de evidencia.

- Recomendación grado C: basada directamente en evidencia de nivel 3 (estudios bien diseñados, no experimentales, como estudios comparativos, de correlación o de series de casos) o recomendaciones extrapoladas del nivel 2 de evidencia.
- Recomendación RSAA: basada en la opinión del grupo de expertos de la SEF (Sociedad Española de Fertilidad), ASEBIR (Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción), ASES (Asociación Española de Andrología) y la SEC (Sociedad Española de Contracepción).

BIBLIOGRAFÍA

1. Matorras R, Hernandez J. Estudio y tratamiento de la pareja estéril. Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Adalia, Madrid 2007.
2. Bajo Arenas JM, Coroleu Lletget B. Fundamentos de reproducción. SEGO 2009.
3. Remohí J, Cobo A y cols. Manual Práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. McGraw-Hill. 2005.
4. Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscosillas P. Fertilidad y Esterilidad Humanas. Eds Barcelona: P. Masson, 1999.
5. ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic test and treatments. Hum Reprod 2000; 15(3):723-732.
6. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. National Evidence-Based Clinical Guidelines. Assessment and treatment for people with fertility problems developed by the National Collaborating Centre for Women and Children's Health on behalf of the National Institute for Clinical Excellence (NICE). February 2004.
7. World Health Organization. WHO laboratory Manual for the examination of Human semen and semen-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge: The Press Syndicate of the University of Cambridge, 1999.

Papel actual de la cirugía en el tratamiento de la esterilidad

P. Viscasillas

En los últimos años las técnicas endoscópicas han ido desplazando a la cirugía convencional laparotómica por su menor agresividad y las numerosas e importantes ventajas derivadas de esta circunstancia: menos dolor y más confort en el postoperatorio, reducción del tiempo de hospitalización y de convalecencia, mejores resultados estéticos y menores costos.

Nos centraremos en las técnicas endoscópicas de más interés, comenzando primero por las laparoscópicas y siguiendo por las histeroscópicas.

CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

Para que la cirugía laparoscópica sea adecuada deberá seguir los principios que aprendimos de la microcirugía. Por microcirugía, en sentido estricto, se entiende la cirugía que se realiza con el microscopio operatorio, vía laparotómica, pero en sentido amplio, más que una técnica quirúrgica es una filosofía cuya finalidad es proceder de forma poco traumática para conseguir una precisa sección, disección y aproximación de los tejidos y una buena hemostasia, lo que ha de conducir a recuperar en lo posible la anatomía y el funcionalismo de los órganos dañados y prevenir la aparición de adherencias pélvicas.

Hoy en día estos principios y técnicas microquirúrgicas pueden aplicarse, en la mayoría de las intervenciones, mediante la cirugía laparoscópica. Sin embargo conviene no omitir que ésta todavía tiene limitaciones: ausencia de visión estereoscópica (tercera dimensión), con la consiguiente dificultad de coordinar la vista del operador con su mano; el laparoscopio

proporciona menos aumentos que el microscopio quirúrgico, siendo menor la distancia focal y el espacio para las maniobras quirúrgicas; empleo de instrumentos más largos, y de movilidad restringida por los puntos abdominales de acceso; imposibilidad de poder palpar los tejidos directamente con la mano; dificultad para extraer las piezas quirúrgicas de gran tamaño. Todo lo citado puede complicar los gestos quirúrgicos y alargar el tiempo operatorio, especialmente, durante la realización de suturas, y hace que se requiera un aprendizaje y un entrenamiento especial. Por otro lado pueden ocurrir complicaciones que rara vez se presentan durante las laparotomías, como los traumatismos o quemaduras de intestinos o grandes vasos.

Pero los inconvenientes se superan gracias a que mejora el material y aumenta la experiencia de los cirujanos, y las dificultades no pueden anular las ventajas de la cirugía endoscópica mencionadas al principio, las cuales derivan especialmente del menor traumatismo que implica la laparoscopia en la pared abdominal, pero ello debe lograrse también, y muy especialmente, en los órganos pélvicos, que es donde reside la fertilidad de la paciente, y hay que recordar que el objetivo principal de la cirugía reproductiva es posibilitar que la paciente estéril tenga un hijo, no que, aun siendo importante, tenga una recuperación más favorable o una cicatriz menos aparente.

Salpingoplastias

Son las plastias que tienen por finalidad reparar una trompa lesionada, restableciendo su permeabilidad y

restaurando su relación anatómica con el ovario. En primer lugar consideramos las plastias correspondientes a la porción distal de la trompa y luego las de la porción proximal. Por porción distal de la trompa entendemos la ampolla y el pabellón y también incluimos las adherencias peritubáricas y periováricas. Este apartado incluye pues a las adhesiolisis, las fimbrioplastias y las neosalpingostomías. La porción proximal abarca el intersticio y el istmo tubárico y las intervenciones que se efectúan ahí son las anastomosis.

Adhesiolisis

La adhesiolisis perianexial consiste en la exéresis de las adherencias pélvicas que envuelven los anejos. Comprende tanto las salpingolisis (liberación de adherencias peritubáricas) como las ovariolisis (liberación de adherencias periováricas). Conviene eliminar las que interfieren en la captación del oocito por las fimbrias y las que acoden o fijan la trompa. En muchas ocasiones habrá que realizar, previamente, una adhesiolisis extraanexial para poder acceder a los anejos.

La técnica consiste en poner las adherencias a tensión y si son largas se seccionan por sus extremos ya sea con tijeras, bisturí eléctrico, bisturí armónico o láser, prefiriendo los últimos, por su efecto hemostático, cuando aquellas sean vascularizadas. Después se extrae el tejido adherencial. En todo momento conviene lavar y humidificar los tejidos con suero ringer lactato.

La tasa de gestaciones, que es la mejor forma de objetivar los resultados de la cirugía reproductiva, conseguida mediante las adhesiolisis laparoscópicas oscila entre 12 y 81%, siendo la media 50% y la media de gestaciones ectópicas de 6%.

Fimbrioplastias

Son las plastias tubáricas realizadas sobre el pabellón tubárico alterado que consiguen recuperar la forma original del mismo con sus fimbrias.

Existen dos tipos de fimbrioplastias: por desaglutinación de fimbrias (fimbriolisis o codonolisis) o por incisión. La primera consiste en la liberación mediante pinzas de las fimbrias aglutinadas, precisándose a veces la sección de un anillo fimótico. Con las segundas se incide sobre un plano seroso que cubre el pabe-

llón permitiendo así reencontrar el ostium abdominal tubárico y el tejido fímbrico.

La tasa de embarazos obtenidas con las fimbrioplastias laparoscópicas se halla entre 32 y 60%, con una media del 47%, la media de gestaciones ectópicas es del 2%.

Neosalpingostomias

Son las plastias tubáricas distales que reparan las trompas, generalmente dilatadas (hidrosalpinx), y cerradas, creando un nuevo pabellón, si bien éste no siempre se parece al normal, sino que es más defectuoso debido muchas veces a la ausencia de fimbrias.

Muchos autores confunden, y le dan el mismo significado, a los términos fimbrioplastia y neosalpingostomía, o bien hablan incorrectamente de fimbrioplastia cuando intervienen una trompa que es permeable y de neosalpingostomía cuando reconstruyen una trompa cerrada, sin tener en cuenta el estado final del oviducto que es lo que define la intervención.

La técnica consiste en realizar incisiones radiales a partir del antiguo ostium abdominal, que normalmente se identifica como una área blanquecina y fibrosa. Previamente es útil distender la ampolla inyectando una solución de azul de metileno por vía trans-cervical. Después hay que evertir los bordes, y para que se mantengan así, es conveniente dar unos puntos de sutura con material fino (5/0) e inerte, ya sea irreabsorbible (nylon o polypropylene) o reabsorbible (poliglicólico, poligláctico o polidioxanona) si bien, un recurso más simple, aunque más agresivo, es coagular todo el borde del tejido con lo cual se consigue la retracción tisular de forma permanente, ello se puede realizar con electrocirugía o láser a baja potencia.

Las tasas de gestación conseguidas con las neosalpingostomías laparoscópicas varía según los autores entre 13 y 60%, siendo la media de 23 y la media de embarazos ectópicos de 13%. Vemos pues que los resultados son inferiores a los citados en las anteriores plastias y ello se explica pues las trompas en estos casos están en peor estado y aunque se consiga la permeabilidad es más difícil recuperar el funcionalismo. Lo importante es seleccionar bien las pacientes, operando sólo las más favorables, sabiendo que las otras se deben derivar a fecundación in vitro. Para realizar un buen pronóstico quirúrgico basta con valorar la permeabilidad tubárica y la calidad de la mu-

cosa mediante histerosalpingografía, y el estado del plano muscular, el pabellón, así como también la permeabilidad y las posibles adherencias mediante el laparoscopia, con el que también se puede explorar el interior de los hidrosalpinx una vez abiertos (salpingoscopia).

Anastomosis

Cuando la obstrucción asienta en la porción proximal de la trompa se puede, a menudo, seccionar la porción ocluida y realizar una anastomosis.

En ocasiones no se trata de verdaderas oclusiones sino de una obstrucción por tapones de fibrina, moco o detritus celulares, por lo que se puede intentar una desobstrucción mediante la introducción de un cateter, vía transvaginal, en la trompa después de rebasar el ostium uterino de la misma. Ello es factible de forma táctil, o con control radiológico, ecográfico o histeroscópico, aunque el más preciso es éste último junto con una laparoscopia simultánea que permita comprobar la salida del catéter, o del colorante inyectado, a través del pabellón, en los casos favorables. Sin embargo aunque en el 80% de las veces se consiga permeabilizar la trompa sólo se obtienen un 20% de gestaciones.

Cuando la recanalización fracasa hay que recurrir a las mencionadas anastomosis, las cuales en función del lugar en que se realizan, pueden ser: utero-tubáricas o tubo-tubáricas.

Las oclusiones, a nivel de la trompa intramural, igual que las adherencias y la patología distal que hemos visto, suelen generarse por infecciones. Las del ístmo, suelen ser yatrogénicas debidas a ligaduras tubáricas previas.

Las anastomosis aún son las únicas plastias tubáricas que preferimos realizar mediante el microscopio operatorio vía laparotómica pues, si bien, algunos autores han descrito buenos resultados con las técnicas laparoscópicas, ello es difícil de reproducir. En esta situación sería interesante poder realizar cirugía laparoscópica robótica ya que existen robots que, manejados desde una consola, permiten utilizar laparoscopios con visión estereoscópica e instrumentos articulados que tienen una movilidad similar a la de la muñeca humana. El inconveniente es el elevado precio de los mismos por lo que aun son pocos los centros que disponen de ellos.

El material necesario, pero suficiente, para la microcirugía se compone del microscopio operatorio, pinzas, tijeras, porta, bisturí eléctrico monopolar y suturas inertes de 7/0. La técnica consiste en reseca la zona ocluida hasta conseguir tejido sano y permeable a ambos lados y realizar luego la anastomosis, de los extremos, en dos planos.

Las tasas de gestaciones obtenidas con las anastomosis microquirúrgicas fluctúan entre un 39 y un 84%, siendo la media de 68%, y la media de gestaciones ectópicas de un 4%. La tasa de gestaciones tras anastomosis laparoscópicas van de 0 a 76% pero la mayoría de autores no consiguen superar el 31% de embarazos.

Concluyendo el apartado de las salpingoplastias diremos que las adherencias y la patología tubárica distal favorable, las operaremos por laparoscopia y que las oclusiones proximales no solucionables por catecterización se intervendrán por microcirugía. Cuando no existan trompas, la patología tubárica o adherencial sea grave, haya fracasado ya previamente la cirugía, haya patología masculina severa asociada o lo desea la paciente, se indicará fecundación in vitro.

Miomectomias

Existe cierta controversia sobre la fisiopatología por la cual los miomas pueden producir esterilidad e infertilidad, pero sí que hay consenso en que deben extirparse los que están creciendo en la cavidad endometrial o la deforman, o bien, si se localizan más externamente, cuando sean superiores a 4-5 cm.

Los submucosos se tratarán mediante histeroscopia, como veremos, siempre que al menos el 50% de los mismos se hallen en la cavidad endometrial, y los intramurales y submucosos se pueden extirpar mediante laparoscopia, excepto si hay muchos o son muy grandes y en este caso recurriremos a la laparotomía. Los límites dependerán de la capacidad y experiencia del cirujano, pero en términos generales parece ser prudente aconsejar la laparotomía en los miomas mayores de 8 cm y en número superior a dos.

La técnica consiste en realizar una sección sobre los planos uterinos hasta llegar al mioma y luego mediante una pinza de agarre fuerte, se tira del nódulo y, con otras que cogen los bordes uterinos, se disecciona la tumoración haciendo maniobras de tracción y contra-tracción. Luego conviene suturar adecuadamente el

útero, en una o varias capas, con material de 2/0 o 3/0 de reabsorción lenta para evitar el riesgo de rotura uterina en el caso de una gestación posterior. Después de extraer la pieza del abdomen conviene depositar alguna de las sustancias que se han comercializado para evitar adherencias siendo, recomendable la solución de icodextrina, que es un polímero de la glucosa, fácil de aplicar a través de las vainas. Con dicho líquido se llena el abdomen, y tarda unos cinco días en absorberse, con lo cual produce una hidrofloculación que evita que los órganos entren en contacto.

Se puede indicar la administración previa de análogos de depósito de la Gn-RH, para reducir el tamaño del tumor y disminuir la irrigación, pero en ocasiones dificulta la disección y podría ocultar miomas pequeños al reducir su tamaño.

La tasa de gestación tras las miomectomías se halla entre 16% y 70% siendo la media de 47%.

Las complicaciones inmediatas más frecuentes (5%) son : la imposibilidad de realizar correctamente la disección y/o la hemostasia; y entre las tardías: las adherencias (53%), las recurrencias (33%) y las roturas uterinas, pero no se ha podido comprobar que ocurran más frecuentemente que tras miomectomía laparotómica.

Se ha propuesto como tratamiento quirúrgico alternativo a la miomectomía, la miolisis consistente en aplicar repetidas coagulaciones con electrocirugía, o vaporizaciones con láser, sobre el mioma, para conseguir su lisis por necrosis, pero ello se suele acompañar de adherencias pélvicas y de una fragilidad del tejido residual que aumenta el riesgo de rotura uterina si la paciente queda gestante.

Quistectomias

La cirugía más común sobre el ovario son las quistectomías, y de ellas las debidas a un endometrioma.

La técnica consiste en liberar el ovario, el cual muchas veces se halla adherido a la hoja posterior del ligamento ancho, lo cual comporta que se rompa la cápsula del quiste y salga el contenido achocolatado, pero si ello no ocurre se secciona la superficie ovárica, en una zona alejada del hilio, hasta llegar a la pared quística y entonces se procede a su disección y exéresis, lo cual implica también, finalmente, con frecuencia, la ruptura, pero la apertura intencionada del quiste no facilita la disección del plano de división. Final-

mente se hará hemostasia de todos los puntos sangrantes coagulándolos, se lavará bien la pelvis y se cerrará el ovario para evitar adherencias. Para ello pueden utilizarse suturas, clips o cola de fibrina. En caso en que la disección sea difícil, o queden trozos de cápsula que no se puedan extirpar, se puede realizar, en vez de la exéresis la apertura del quiste y una coagulación con electrocirugía o una vaporización con láser de sus paredes y algún autor ha postulado realizar estas maniobras de entrada, pero no se ha podido demostrar que sean más seguras y eficaces, y sí se ha visto que conllevan más recidivas. Una ventaja adicional de la exéresis completa es que permite estudio anatomopatológico de toda la pieza y sabemos que aunque en un porcentaje bajo (1%) los endometriomas pueden malignizarse. La simple punción y aspiración del quiste como única medida no debe realizarse nunca pues no es efectiva.

Las mismas maniobras se efectuarán para tratar otros posibles quistes orgánicos que se puedan presentar, como por ejemplo los teratomas. En caso de tumores de naturaleza dudosa conviene realizar una inspección laparoscópica del interior del quiste (quistoscopia) y si es preciso biopsias peroperatorias.

Cuando las endometriosis no forma quistes sino que se presenta en forma de implantes superficiales, ya sean peritoneales u ováricos, también conviene tratarlos reseándolos o más fácilmente coagulándolos o vaporizándolos ya que, aunque los focos sean pequeños y no produzcan distorsiones anatómicas se han descrito mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar la esterilidad, como por ejemplo aumento de la producción de sustancias mediadoras de la inflamación o macrófagos que podrían afectar a los gametos o embriones. Hay que ir con cuidado cuando los implantes asientan en zonas de riesgo, como pueda ser el trayecto ureteral, y en estos casos si los focos son superficiales se pueden pinzar y alejar de los planos profundos, o bien inyectar suero por debajo de ellos antes de tratarlos.

En ocasiones la endometriosis es profunda y asienta en el tabique rectovaginal produciendo generalmente dolor acusado además de esterilidad. En estos casos también es posible la exéresis laparoscópica de los nódulos, lo cual precisa una disección cuidadosa evitando lesionar el recto. Sólo muy excepcionalmente es preciso realizar una sección de los nervios presacros

para combatir las algias pélvicas. Otras maniobras, con el mismo fin, como la uteropexia o la sección de los ligamentos uterosacros no se ha podido demostrar que sean eficaces a largo plazo.

Cuando la endometriosis afecta la vejiga urinaria o el tubo digestivo también pueden extirparse vía laparoscópica en determinados casos, pudiéndose suturar y reconstruir la vejiga y realizar así mismo una sección y anastomosis del ureter o del intestino .

CIRUGÍA HISTEROSCÓPICA

La cirugía histeroscópica goza especialmente de todas las ventajas de la cirugía endoscópica, debidas a su poca agresividad, que hemos relatados en el apartado de cirugía laparoscópica, ya que no hay que hacer ninguna incisión para llegar a la cavidad endometrial, y además, al no tener que seccionar los planos uterinos se minimiza el riesgo de rotura uterina en caso de embarazo, con lo cual es posible dejar que la paciente quede en estado precozmente y no son precisas las cesáreas electivas.

Polipectomía y miomectomías

Antes de la introducción de la histeroscopia estas intervenciones se realizaban a ciegas, con una legra, o bien practicando una laparotomía y una sección uterina para acceder a la cavidad endometrial.

Los pólipos y los pequeños miomas submucosos pueden extirparse cortando el pedículo con tijeras o electrodo bipolar (Versa Point), y extrayéndolos con pinzas, mediante un histeroscopio quirúrgico de calibre reducido sin precisar anestesia general.

Los pólipos más grandes y sesiles y los miomas que tengan un componente intramural se tratan mejor con el resector, requiriendo anestesia peridural o general. Si en la superficie del mismo existen vasos gruesos, se pueden coagular primero, y luego se va pasando el asa circular de arriba debajo, de forma que se van obteniendo tiras de tejido de sección semicircular hasta eliminar totalmente la tumoración. Finalmente se coagulan los puntos sangrantes que puedan quedar en la superficie uterina. Los fragmentos pueden sacarse, uno a uno, a medida que se seccionan con el asa, o todos, al finalizar la intervención, con pinzas, legra o aspiración. En estos casos no conviene cortar el pedículo de entrada pues la tumoración quedaría libre den-

tro de la cavidad endometrial, y sería difícil de trocearla, pues se iría desplazando, y tampoco podríamos sacarla entera pues no rebasaría el orificio cervical interno. Conviene no tratar histeroscópicamente los miomas que tienen un componente intramural superior al 50% de los mismos, por la dificultad que entraña y el riesgo de perforación uterina, a pesar de que en ocasiones las contracciones miométriales que se producen durante la resección, y que pueden favorecerse cambiando la presión de irrigación, pueden facilitar que la parte intramiométrial del mioma vaya desplazándose hacia la cavidad endometrial. Lo ideal, es que no dejemos porciones de mioma sin extirpar, pues la evolución habitual no es la de su epitelización sino que siga haciendo protusión en cavidad, crezca o se necrose.

Antes de una cirugía histeroscópica, y especialmente en el caso de los miomas, es recomendable tratar previamente a la paciente con análogos agonistas de la Gn RH ya que conlleva muchas ventajas: solventar las menometrorragias evitando la anemia, reducir el tamaño tumoral y la vascularización del mismo, y atrofiar el endometrio. Todo ello hace que la intervención sea menos hemorrágica, se mejore la visión y haya menos paso de medio a la circulación.

La tasa de gestaciones tras miomectomías histeroscópicas oscila entre 16% y 78% siendo la media de 58% y la tasa de embarazos que finalizan con hijos vivos es del 72%. Estos resultados, como de hecho ocurre con todos los de la cirugía histeroscópica, se comparan favorablemente con los de la cirugía convencional que antes realizábamos.

Las complicaciones inmediatas son escasas, 2%, siendo las más frecuentes las perforaciones uterinas, ya sean con el propio histeroscopio o con los dilataadores. También pueden ocurrir hemorragias severas y el síndrome de intoxicación acuosa.

Como complicación tardía pueden darse las sinequias intrauterinas, 16%, y las recidivas, 7%.

Metroplastias

Son las plastias uterinas que corrigen los úteros septos y subseptos, malformaciones congénitas que son fehacientemente causa de abortos de repetición, por lo que incluso se aconseja la intervención correctora antes de que la paciente quede en estado por primera vez, si se hace el diagnóstico en este momento. Antigua-

mente se trataban mediante una sección trasvaginal con tijeras, y sin visión directa, y posteriormente vía abdominal con distintos tipos de intervenciones que después de seccionar el fundus uterino resecaban el tabique (técnica de Jones) o lo incidían y lo suturaban al miometrio (técnica de Bret-Palmer).

Los septos uterinos se pueden seccionar histeroscópicamente con tijeras con Versa Point, con el asa recta del resector o con láser. Aunque los septos son poco vascularizados, el resector permite una sección más rápida y hemostática. Se comienza por el vértice y se llega hasta el miometrio teniendo cuidado de no afectar a los ostiums uterinos de la trompa. El punto final de la intervención es un momento importante, y no siempre fácil, ya que si la sección es incompleta nos dejamos tabique, y si es excesiva se puede producir una perforación o queda un miometrio adelgazado, con riesgo de rotura uterina en una gestación subsiguiente. Se puede reconocer que se ha seccionado todo el tabique y se ha llegado al miometrio porque es más rojizo y sangra más, pero la forma más precisa es haciendo una ecografía abdominal peroperatoria, midiendo el grosor miometrial del fondo uterino que debe ser aproximadamente de 1 cm. En cambio en estas situaciones la asistencia laparoscópica peroperatoria, intentando deducir cuán avanzada es la sección histeroscópica, en función de la transiluminación que conlleva, es poco precisa.

En los casos de septo completo, corporal y cervical, se ha comprobado que la sección del tabique cervical no aumenta la incidencia de incompetencia cervical y en cambio facilita la cirugía ya que es complejo seccionar histeroscópicamente la porción corporal del septo dejando la cervical intacta. Lo más apropiado es pues seccionar el tabique cervical de forma convencional con tijeras de Mayo y luego cortar el septo corporal con el histeroscopio como hemos descrito para el útero subsepto.

Se ha comprobado que a los dos meses de la cirugía, el tabique seccionado, se halla totalmente tapizado de endometrio por lo que es posible permitir una gestación a partir de este tiempo.

La tasa de hijos vivos precirugía de las mujeres con úteros septos y subseptos es de 7%, el cual pasa a un 81% después de la cirugía histeroscópica. Las complicaciones inmediatas son así mismo raras, 1%, siendo también las más frecuentes las perforaciones y las hemorragias severas.

También se pueden tratar histeroscópicamente las malformaciones producidas por el dietilstilbestrol. Éste es un esteroide que se había indicado para el tratamiento de la amenaza de aborto y que podía producir malformaciones en los úteros de los fetos de sexo femenino. Dichos úteros se caracterizan por ser hipoplásicos y en forma de T y la cirugía consiste en seccionar los espolones laterales para aumentar el volumen de la cavidad.

Lisis de adherencias

Las sinequias uterinas son adherencias, a modo de columnas, que unen la pared anterior y posterior de la cavidad uterina. Tiene su origen, o bien en una infección, o en un traumatismo, generalmente yatrogénico, como es un legrado, pero también por otro tipo de cirugía como una miomectomía o una cesárea. La paciente cursa con una hipomenorrea o amenorrea y esterilidad y todo ello se conoce como síndrome de Asherman.

Las sinequias pueden ser endometriales, fibrosas o miometriales, y antiguamente se solventaron introduciendo dilatadores o tijeras por vía vaginal, o bien también mediante laparotomía.

La sección de las sinequias con tijeras, Versa Point, electrodo monopolar o láser bajo visión histeroscópica es precisa y, en ocasiones, si son mucosas, con el simple contacto del histeroscopio o incluso separando las paredes con el medio de distensión, se pueden romper, pero esto no es lo habitual. En ocasiones son totales, y ocupan toda la cavidad corporal, lo cual impide el acceso del histeroscopio. En estos casos se puede intentar introducir un dilatador de Hegar por el cuello y luego abrir camino por uno de los bordes laterales uterinos, y después por el otro, con lo cual podemos después utilizar el histeroscopio quirúrgico y seccionar las sinequias corporales como si de un útero subsepto se tratara. Al finalizar la intervención conviene dejar, o bien una sonda Foley pediátrica durante unos días, con el balón hinchado, o bien mejor un dispositivo intrauterino durante dos meses con el fin de mantener separadas las paredes y prevenir la reparación de adherencias. El dispositivo conviene que sea inerte y no desencadene una reacción inflamatoria por lo que conviene retirar con una pinza el hilo de cobre que lleva enrollado. La sonda de Foley implica riesgo de infección, precisa cobertura antibiótica y la

compresión del balón no favorece la proliferación endometrial, que sí conviene estimular asociando a estos recursos mecánicos un tratamiento con estrógenos durante dos meses, como por ejemplo estrógenos conjugados equinos a una dosis de 1,2 mg/12 horas, v.o.

La tasa de gestaciones postcirugía, oscila entre 41% y 100%, según los autores, siendo la media de 59% y la media de gestaciones que finalizan con hijo vivo, 73%.

Las complicaciones inmediatas más habituales, son también, como en las demás intervenciones histeroscópicas, las perforaciones uterinas, 2%, y las complicaciones tardías más frecuentes son la recidiva de sinequias, 13%, seguidas de las anomalías de placentación, 1%, ya sea placenta previa o acretismo placentario, si acontece el embarazo.

CONCLUSIONES

La cirugía endoscópica ha desplazado, en la mayoría de las indicaciones, a la cirugía convencional, porque puede igualar su eficacia, pero con muchas más ventajas derivadas de su menor agresividad.

Para que la cirugía laparoscópica sea adecuada ha de seguir los principios de la microcirugía que implican un trato más respetuoso para los órganos reproductivos de la paciente.

La cirugía tubárica reconstructiva sigue estando indicada en muchos casos a pesar de los progresos alcanzados por la FIV porque es efectiva y evita complicaciones derivadas de la estimulación ovárica.

Todas las salpingoplastias pueden efectuarse mediante el laparoscopio pero para la realización de las anastomosis tubáricas aún preferimos el microscopio operatorio pues permite unos gestos quirúrgicos más precisos.

La experiencia con cirugía robótica es limitada pero parece que las prestaciones que ofrece pueden permitir la consecución de resultados parejos a los obtenidos con microscopio operatorio.

Los miomas submucosos deben tratarse vía histeroscópica si al menos el 50% de los mismos se halla dentro de la cavidad endometrial y los intramurales y subserosos pueden extraerse vía laparoscópica a menos que sean muy grandes o numerosos.

Los endometriomas ováricos deben tratarse practicando quistectomía laparoscópica, en vez de abrirlos y realizar coagulación de la cápsula.

La cirugía histeroscópica ha sustituido a la cirugía clásica, laparotómica o vagina, para el tratamiento de los septos uterinos y de las sinequias intrauterinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acangeli S, Pasquarrette MM. Gravid uterine rupture after myolysis. *Obstet Gynecol* 1997;89:857.
2. Balasch J, Viscasillas P. Endometriosis y esterilidad. En: *Fertilidad y Esterilidad Humanas*. Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P (ed). Barcelona: Masson, 1999;89-106.
3. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998;70:1176-1980.
4. Berman JM. Intrauterine adhesions. *Semin Reprod Med* 2008;26:349-355.
5. Chen CC, Falcone T. Robotic gynecologic surgery: past present an future. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:335-343.
6. Coccia ME, Rizzell o F, Cammilli F, Bracco GL, Scarselli G. Endometriosis and infertility surgery and ART: and integrated approach for successful management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138:54-59.
7. Degueldre M, Vandromme J. Robotically assisted laparoscopic microsurgical tubal anastomosis. IV Congress of European Society of Gynaecology Barcelona; 2001:10.
8. Di Spiezo Sardo A, Mazzon I, Bramante S, Bettocchi S, Bifulco G, Guida M, Nappi. *Hum Reprod Update* 2008;14:101-119.
9. Donnez J, Nisolle M, Anaf V, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Endoscopic management of peritoneal and ovarian endometriosis. En: *Laser operative laparoscopy and hysteroscopy*. Donnez J, Nisolle M. ed. New York: Parthenon, 1994;63-74.
10. Dubuisson JB, Chapron C. Laparoscopic myomectomy today: A good technique when correctly indicated. *Hum Reprod* 1996;11:933-935.
11. Garbin O, Ohl J, Bettahar-Lebugle K, Dellembach P. Hysteroscopic metroplasty in diethylstilboestrol exposed and hypoplastic uterus: a report on 24 cases. *Hum Reprod* 1998;13:2751-2755.
12. Garcia-Velasco JA, Arici AA, Pellicer A. Impact of endometrioma resection prior to IVFI -ICSI cycles. *Am Obstet Gynecol* 2004;191:597-600.

13. Gomel V, McComb PF. Microsurgery for tubal infertility. *J Reprod Med* 2006;3:177-184.
14. Gomel V. Reversal of tubal sterilization versus IVF in the era of assisted reproductive technology: a clinical dilemma. *Reprod Biomed Online* 2007;4:403-407.
15. Logie JRC, Keenan RA, Whiting PH, Stegn JH. Fluid absorption during transmyometrial prostatectomy. *Br J Urol* 1980;52:526-528.
16. Luciano AA. Myomectomy. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 53: 362-371.
17. Marwah V, Bhadari SK. Diagnostic and interventional microhysteroscopy with the use of the coaxial bipolar electrode system. *Fertil Steril* 2003;79:413-417.
18. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. The role of tubal reconstructive surgery in the area of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2008;5:250-253.
19. Rodgers AK, Goldberg JM, Hammel JP, Falcone T. Tubal anastomosis by robotic compared with outpatient minilaparotomy. *Obstet Gynecol* 2007;6:1375-1380.
20. Roman H, Canis M, Kamble M, Botchozishvili R, Pouly JL, Mage G. Efficacy of three adhesion preventing agents in reducing severe peritoneal trauma induced by bipolar coagulation in a laparoscopic rat model. *Fertil Steril* 2005;83(suppl):1113-1118.
21. Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and by fenestration. *Fertil Steril* 1999;72:322-324.
22. Somigliana E, Daguati R, Vercellini P, Ibarbata G, Benaglia L, Crosignani PG. The use and effectiveness of in vitro fertilization in women with endometriosis. The surgeon prospective. *Fertil Steril* 2009;91:1775-1779.
23. Takeuchi H, Awaji M, Hashimoto M, Nakano Y, Mitsuhasi N, Kuwabara Y. Reduction of adhesions with fibrin glue after laparoscopic excision of large ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;3: 575-579.
24. Valli E, Vaquero E, Lazzarin N, Caserta D, Marconi D, Zupi E. Hysteroscopic metroplasty improves gestational outcome in women with recurrent spontaneous abortion. *J Am Assc Gynecol Laparosc* 2004;11:204-244.
25. Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, Oldano S, Panazza S, Crosignani PG. A modified technique for correction of the complete septate uterus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:425-428.
26. Viscasillas P. Cirugía tubárica. En *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Cabero L (ed). Madrid: Editorial Medico Panamericana, 2003:1816-1824.

Inseminaciones artificiales

J.R. Bordás Serrat

DEFINICIÓN

La inseminación artificial es el procedimiento que tiene como fin depositar el semen en el aparato genital femenino con el fin de facilitar el encuentro entre los espermatozoides y el ovocito sin que exista contacto sexual.

INDICACIONES

Esterilidad de origen masculino. Alteraciones leves o moderadas del semen, oligoastenospermia: el escaso número y/o movilidad de los espermatozoides da lugar a una escasa penetración en el moco cervical.

Alteraciones en el volumen del eyaculado: un volumen excesivo da lugar a oligospermia por dilución y a posibles factores tóxicos ocasionados por el exceso de líquido seminal. Un volumen escaso puede perderse en la vagina

Alteraciones de la viscosidad: la falta de actuación de las enzimas encargadas de la licuefacción del coágulo provoca un incremento de la viscosidad y con ello los espermatozoides quedan atrapados alterándose su movilidad.

Incapacidad de depositar el semen en la vagina: casos de eyacuación precoz, vaginismo, impotencia psicógena, hipospadias, eyacuación retrógrada o impotencia neurógena.

Esterilidad de origen femenino. Disfunciones ovulatorias: anovulación, insuficiencia del cuerpo lúteo, alteraciones en la fase folicular, SOPQ.

Factor cervical: controvertido, el moco cervical interviene en el proceso de la reproducción debido a su interacción con los espermatozoides. En determinadas ocasiones esta interacción puede no ser la adecuada.

La inseminación intrauterina permite superar el factor cervical.

Pacientes con endometriosis: endometriosis grados I-II de la AFS pueden beneficiarse.

Factor inmunológico: etiología incierta. La presencia en el semen o en el moco cervical de anticuerpos antiespermáticos puede alterar la movilidad de los espermatozoides, la penetración en el moco cervical o la interacción entre los gametos. En los casos más graves, algunos autores recomiendan FIV-ICSI, ya que los anticuerpos antiespermatozoides pueden ser la causa de fallos de fecundación.

Parejas serodiscordantes.

Esterilidad de origen desconocido (EOD). La esterilidad de origen desconocido es un diagnóstico por exclusión, se llega cuando el estudio básico de esterilidad no ha encontrado anomalías, afecta entre el 15% y el 25% de las parejas, evidentemente cuanto más básico y menos pormenorizado más EOD. Se consiguen buenos resultados aunque no sabemos si estamos actuando sobre un factor etiológico desconocido o simplemente potenciando el proceso de reproducción.

Esterilidad mixta. Cuando hay causa femenina y masculina, que por sí misma estaría indicada realizar inseminaciones.

INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CON SEMEN DE DONANTE

- Azoospermia secretora con biopsia testicular negativa.
- Azoospermia obstructiva en la que el varón no quiere someterse a biopsia testicular.

- Fallos de FIV-ICSI en casos de factor masculino muy patológico.
- Enfermedades genéticas en el varón no susceptibles de tratamiento con DGP.
- Enfermedades de transmisión sexual con lavados positivos repetidos.
- Incompatibilidades Rh con isoimmunización previa si el varón es homocigoto para el antígeno D. Si el varón es heterocigoto se puede realizar un DGP, seleccionando embriones Rh negativo.
- Mujeres sin pareja masculina.

ESTUDIO MÍNIMO PARA PODER REALIZAR INSEMINACIONES

Estudio básico de la pareja.

Exploración ginecológica completa y ecografía transvaginal. Estudio de la permeabilidad tubárica mediante HSG. Si la paciente presenta otra posible patología que requiera laparoscopia se puede comprobar la permeabilidad tubárica en el acto quirúrgico mediante insuflación a través de cérvix de un colorante (azul de metileno).

Se puede utilizar histerosonografía, tiene la ventaja que lo puede realizar el propio ginecólogo pero no es tan preciso.

Determinaciones hormonales en el día 2-4 y 21-24 del ciclo.

Determinación del REM (recuentos de espermatozoides móviles postcapitación).

Serologías de ambos cónyuges (RPR, HIV, hepatitis B y C) (evidencia RSAA).

FACTORES A TENER EN CUENTA ANTES DE INSEMINACIONES

La edad de la paciente, la baja reserva ovárica, un tiempo de esterilidad alargado, todos empeoran el pronóstico.

El número de inseminaciones realizadas a veces aconsejan indicar otras técnicas (FIV).

Son factores de buen pronóstico en la IAC: edad de la mujer menor de 38 años, ovulación multifolicular, adecuada reserva ovárica, ausencia de factor tubárico o endometriósico, ausencia de cirugía pélvica. REM superior a 6 millones/ml. Duración de esterilidad inferior a 6 años, realización previa de menos de 4 ciclos de IAC (evidencia B/C).

PROCEDIMIENTOS

La inseminación artificial como técnica incluye un conjunto de procedimientos:

Estimulación ovárica

Parece mayoritariamente aceptado que es necesario el desarrollo multifolicular, aunque siempre de forma controlada. Aumentando el número de ovocitos disponibles conseguimos mejorar las tasas de embarazo, debido a que se propicia la interacción entre los gametos. No obstante es imprescindible limitar el número de folículos para evitar las gestaciones múltiples y la hiperestimulación ovárica.

Ciclo espontáneo

Debido a la tendencia actual a reducir el número de gestaciones múltiples en TRA, la realización de ciclo espontáneo con inseminación está cobrando relevancia en la práctica clínica en casos seleccionados.

Existe evidencia científica para justificar de forma rutinaria la estimulación ovárica controlada asociada a la inseminación artificial en la esterilidad femenina o en esterilidad de causa desconocida, ya que mejora las tasas de embarazo (evidencia A).

En causa masculina se recomienda también la asociación ya que existe una tendencia a aumentar las tasas de gestación (evidencia C).

Se considera que el número ideal de folículos maduros a desarrollar está entre 2 y 4, siempre que no se acompañe de una cohorte de folículos pequeños (evidencia RSAA).

Antes de decidir con qué fármaco realizaremos la estimulación ovárica deberemos determinar qué tipo de respuesta ovárica tendrá nuestra paciente: si es alta respondedora, normo respondedora o baja respondedora, para adaptar las dosis de los fármacos para conseguir entre 2 y 4 folículos. Esta aproximación se puede realizar por varios procedimientos: determinación de hormonas, conteo de folículos antrales, volumen ovárico, etc.

Citrato de clomifeno

Sustancia antiestrogénica que actúa a nivel hipotálamico fijándose a los receptores estrogénicos y anulando el *feed-back* negativo de los estrógenos endógenos sobre él, interpretando este que existe un estado hipostrogénico y aumentando la secreción de GnRH,

responsable de la liberación de FSH y LH hipofisaria con el objetivo de poner en marcha el desarrollo folicular. La ventaja es lo simple del tratamiento vía oral de 50 a 150 mg/día del día 5 al 9 del ciclo. Desventajas: poca eficacia y riesgos a partir del 9 ciclo, por lo que solo se recomiendan 6 ciclos como máximo.

Las tasas de gestación son inferiores que si utilizamos gonadotrofinas (evidencia A).

Gonadotrofinas

Las gonadotrofinas actúan directamente sobre el folículo ovárico. Inicialmente se obtuvieron de la purificación de la orina de mujeres posmenopáusicas. El HMG contiene 75 UI de FSH y 75 UI de LH. FSHU FSH altamente purificada. FSHR y LHR conseguidas con técnica de ADN-recombinante.

Las gonadotrofinas de origen recombinante son tan eficaces como las de origen urinario (no demuestran diferencias significativas en el número y/o calidad de los ovocitos y embriones ni en la tasas de implantación) pero se recomienda el uso de las recombinantes por su alta pureza, homogeneidad entre lotes y su trazabilidad (evidencia RSAA).

No obstante como las recombinantes son más caras y no hay diferencias significativas en embarazos, hay Unidades de Reproducción en España que optan por las urinarias.

La estimulación ovárica comenzará entre el 3º y 5º día del ciclo, la dosis de inicio en mujeres normoovuladoras será de 75 UI/día, en las SOPQ entre 37,5 y 50 UI/día, las bajas respondedoras hasta 150 UI/día. El primer control se realizará tras 3-5 días de tratamiento, momento en que ajustaremos la dosis y los controles sucesivos de forma individualizada. Cuando el folículo dominante alcance un diámetro máximo igual o superior a 18 mm se procederá a la desencadenación de la ovulación. Si durante la estimulación se observara el desarrollo de más de 4 folículos se cancelará el ciclo, en según qué Centros se puede valorar la reconversión en FIV (evidencia RSAA).

Tras un ciclo de no gestación se deberá valorar la modificación de la pauta de tratamiento en función de la respuesta previa.

Análogos de GnRH

Su finalidad es evitar los picos endógenos de LH, la luteinización precoz y la ovulación precoz, con la

consiguiente pérdida del ciclo. El inconveniente es que la paciente deberá administrarse muchos días antes del inicio de la estimulación una inyección subcutánea (promedio 15 días) y hasta que desencadenemos la ovulación.

La asociación de análogos y gonadotrofinas en inseminación no ha demostrado beneficios significativos (evidencia A).

Antagonistas de la GnRH

Son moléculas que producen un efecto inmediato y directo de supresión hipofisaria. Por ello previenen de forma inmediata y sencilla la luteinización precoz y la ovulación precoz. Si en un ciclo anterior observamos ovulación precoz está indicado su uso. También se han utilizado (en grupos que por problemas logísticos no es posible realizar IAC en fin de semana) para retrasar las inseminaciones que por tamaño folicular estarían indicadas realizar en fin de semana.

El empleo de antagonistas de la GnRH se asocia con una tendencia a mejorar los resultados de la inseminación (evidencia C).

Metformina

En mujeres con SOP asociada a gonadotrofinas esta en discusión.

En las mujeres con SOP sometidas a IAC se aconseja el empleo de metformina siempre y cuando sea bien tolerado (evidencia RSAA).

Control de la foliculogénesis

Es necesario tener claro este aspecto, ya que todos los ciclos en que estimulamos los ovarios para conseguir un desarrollo multifolicular han de ser monitorizados. El control de la foliculogénesis debe realizarse mediante ecografías vaginales y determinaciones de los niveles séricos de estradiol. Las ecografías se suelen realizar a partir del sexto día de estimulación y deben ser lo más precisas posibles, determinando el desarrollo folicular y endometrial. El control seriado cada 48 horas parece ser la pauta más aconsejable. Un buen control determinará en gran medida el éxito o el fracaso del procedimiento así como las principales complicaciones asociadas a la estimulación ovárica. Los controles de los niveles de estradiol sérico se realizan porque se asume que son un reflejo del desarrollo folicular y se han establecido criterios para consi-

derar folículos maduros a partir de una producción estrogénica determinada, aunque algunos grupos le dan un valor relativo o no son utilizados.

La monitorización seriada de los niveles de estradiol no proporcionan una tasa superior de embarazo a la monitorización exclusivamente ecográfica (evidencia RSAA).

Desencadenamiento de la ovulación

Al objetivar un desarrollo folicular óptimo desencadenaremos la ovulación con hCG (10.000 UI de hCG-LeporiU o OvitrelleR 250 µg) y programaremos 1 o 2 inseminaciones. Si son 2 inseminaciones consecutivas, a las 24 y 48 horas. Si programamos 1 la inseminación la realizaremos entre 34 y 40 horas. Recoger dos muestras de semen en días consecutivos resulta más incómodo para el paciente y puede empeorar la calidad de la segunda muestra, sin embargo, la exactitud del momento de la inseminación será mayor, con el consiguiente incremento de la tasa de gestación/ciclo. Se ha demostrado que durante la estimulación de la ovulación sin análogos de GnRH o antagonistas, un 15 % de las mujeres tendrán luteinización prematura, lo que hará que se produzca la ovulación antes del momento previsto.

Existe gran controversia sobre la ventaja de realizar 2 o 1 inseminación por ciclo. Lo que es evidente es que realizar 2 incrementa el consumo de recursos. Nuestro grupo realizó un estudio randomizado prospectivo que concluía que en nuestro grupo realizar 2 inseminaciones era mejor con significado estadístico.

No puede desaconsejarse la realización de 2 inseminaciones por ciclo ya que en los metaanálisis se advierte una tendencia a resultados mejores con 2 inseminaciones (evidencia RSAA).

Capacitación espermática

La muestra de semen debe ser procesada con el fin de eliminar el plasma seminal, las células contaminantes y los microorganismos. Al mismo tiempo seleccionaremos y concentraremos la población de espermatozoides de mejor calidad en un volumen de 0,3 cc con el cual rellenaremos la cavidad uterina y las trompas. Se han desarrollado diversos métodos sin que ninguno sea superior a los otros (evidencia A):

1. Centrifugado-lavado. Es una de las técnicas más sencillas y económicas. Se centrifuga el semen mez-

clado con medio de cultivo. Los espermatozoides quedan en el fondo del tubo y el sobrenadante se elimina. Esta técnica elimina eficazmente el plasma seminal y concentra los espermatozoides de 5 a 10 veces. El inconveniente es que los espermatozoides muertos, anormales, las células redondas y leucocitos no se eliminan, deteriorando la competencia funcional espermática.

2. Swim-up. Es una variante de la anterior, se hace un primer lavado-centrifugado y sobre el botón obtenido se deposita medio de cultivo. Los espermatozoides con mayor motilidad progresarán hacia la capa superior que son los que se utilizarán para la inseminación. El inconveniente es que la recuperación es baja pero de excelente motilidad, por lo que se debe reservar para los casos en que tengamos una buena concentración de espermatozoides.
3. Centrifugación diferencial en gradientes de Percoll. Es el más utilizado. La fuerza centrífuga empuja a los gametos a través de gradientes preparados de forma que su densidad sea progresivamente mayor. Los espermatozoides dotados de mayor velocidad y densidad alcanzan los gradientes más concentrados situados en la parte inferior del tubo.
4. Filtración en columna de lana de vidrio indicado en hiperviscosidad seminal.
5. Filtración en columnas de gel.
6. Tratamiento in vitro de los espermatozoides, para mejorar su capacidad fecundante. Xantinas, líquido folicular, liposomas.
7. Recuperación de espermatozoides de orina postorgasmo. En los pacientes que presentan eyaculación retrógrada los espermatozoides se mezclan con la orina y se inactivan inmediatamente. Si se modifica la osmolaridad y el pH de la orina, es posible mantener los espermatozoides vivos. Se administra al paciente agua con bicarbonato sódico y se controla osmolaridad y pH de la orina, si es correcta se provoca eyaculado y se recoge y procesan los espermatozoides.

Soporte de la fase lútea

Mediante progesterona natural micronizada vía vaginal. La dosis recomendada es de 200 a 400 mg/día. Comenzando la noche de la última inseminación hasta el test de embarazo y prolongando este soporte hasta la semana 10 de embarazo.

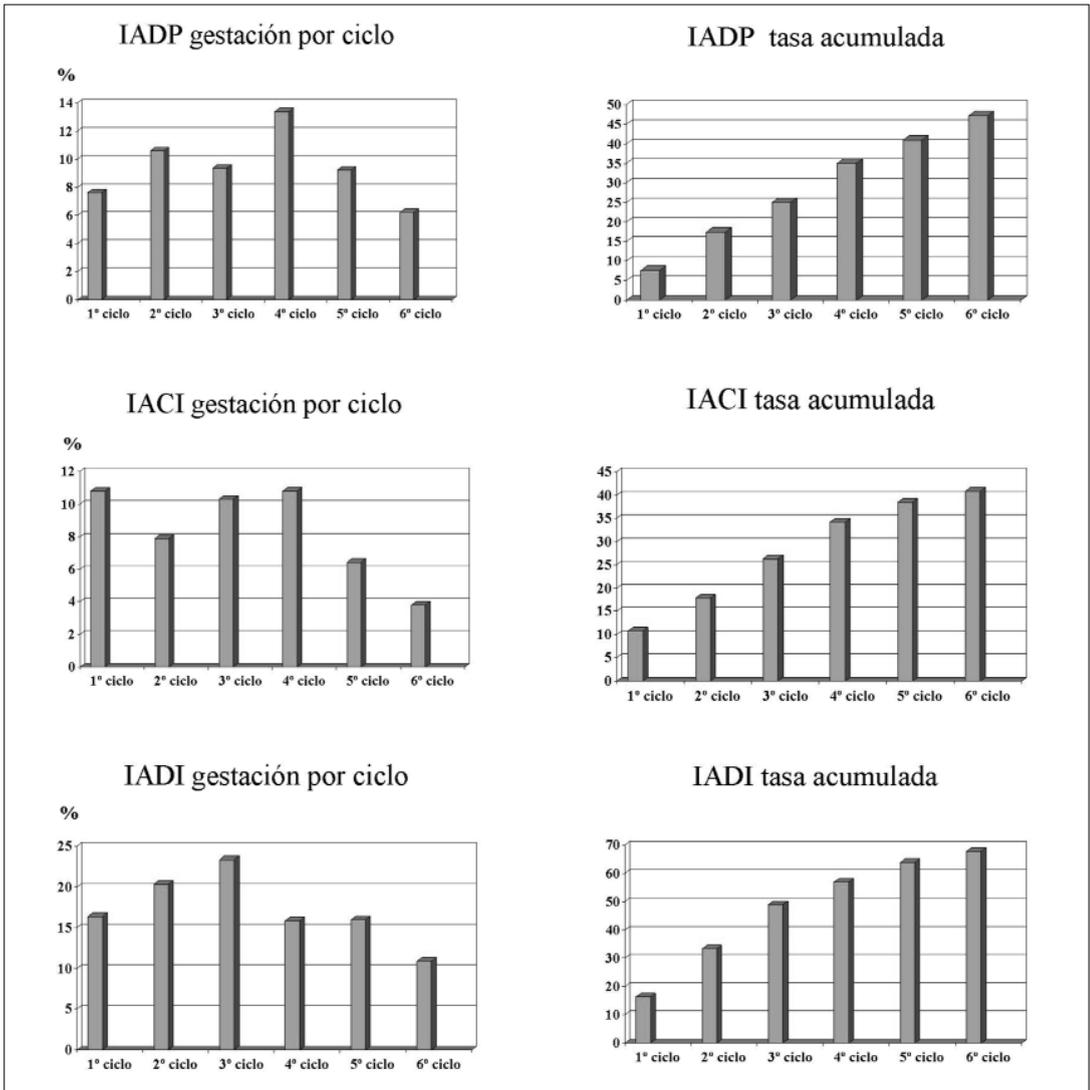


Figura 1.

La administración de hCG como suplemento en la fase lútea no proporciona mejores resultados que la progesterona natural y se asocia con un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Se recomienda como primera opción la progesterona (evidencia RSAA).

Control posterior

A los 16 días de la inseminación, en ausencia de menstruación, se realizará una determinación de , -

HCG en sangre u orina. La ecografía deberá esperar 10 a 14 días para confirmar viabilidad del feto y su número. No olvidar la posibilidad de gestación extrauterina.

TIPOS DE INSEMINACIÓN

Existen varios tipos de inseminación dependiendo de dónde dejemos el semen: si no está capacitado puede depositarse paracervical, si está capacitado, in-

tracervical, intrauterino, intratubárica, intraperitoneal o intrafolicular.

La inseminación paracervical sin capacitación es la escogida por nosotros en inseminaciones de donante sin estimulación. Si fracasa utilizamos la inseminación intrauterina.

En caso de inseminaciones conyugales la intrauterina es más utilizada por nosotros por su sencillez y elevada tasa de gestación. La intracervical según numerosos trabajos es menos eficaz. La intratubárica no es más eficaz y mucho más compleja de realizar, quedando el resto sólo en casos que es imposible la canalización del cérvix.

La tasa de gestación es significativamente mayor con la inseminación intrauterina que con la intracervical (evidencia A).

La inseminación paracervical consiste en depositar yusta cervical del semen sin preparación, con la ayuda de una campana que se adapta al cérvix (hay tres tamaños) y se evita que se desprenda mediante un discreto vacío. Se retira a las 8-12 horas de su colocación por la propia paciente.

En la intrauterina, limpiamos el flujo vaginal del exocérvix, canalizamos el cérvix y sobrepasamos 1 cm en OCI depositando el semen capacitado con una cierta rapidez. Retiramos la sonda y se aconseja 10 minutos de reposo.

COMPLICACIONES

En general son escasas y de poca gravedad.

Síndrome de hiperestimulación ovárica: el riesgo depende del número de los folículos grandes sumados al de los inmaduros e intermedios.

Infección pélvica: el origen puede ser del material utilizado en la IAC, semen, la capacitación elimina la mayoría de los gérmenes, pero la *E. Coli* no, los medios incorporan antibióticos para eliminar la mayoría de los gérmenes. Microorganismos procedentes de la vagina arrastrados por la cánula.

Reacciones alérgicas: al plasma seminal, componentes de los medios de cultivo, antibióticos, albúmina sérica bovina.

Los anticuerpos antiespermatozoides pueden aumentar en las mujeres que ya los tenían.

Embarazo múltiple por el aumento de las complicaciones de este tipo de embarazo. Ser cuidadoso con

la estimulación y cancelar la inseminación ante un desarrollo de un número excesivo de folículos o una tasa alta de estradiol (no olvidar comentar a la pareja que tengan relaciones protegidas ya que el riesgo persiste).

Los embarazos ectópicos oscilan del 4 al 8%. Pueden aumentar en mujeres con factor tuboperitoneal o hiperrespondedoras.

RESULTADOS

La figura 1 muestra nuestros resultados (Hospital San Pablo-Fundacio Puigvert de Barcelona desde 01.01.2005 hasta 30.09.2009).

Registro SEF año 2006

Publicado en junio 2009.

Número de IAC 23.976, IAD 5.790.

Ciclos no estimulados IAC 1,1%, IAD 10,5%.

Tipo de estimulación Clomifeno 3%, CC + Gn 1,7%, HMG 9,7%, FSHU 2,2%, FSHR 76,3%, Otros.

Gestaciones por ciclo IAC Total 13,1%, <40 años 13,4%, >39 8,7%. IAD Total 20,6% <40 años 22,0%, >39 años 11,6%.

Complicaciones:

Partos múltiples

Gemelares	IAC 10,2%	IAD 10,4%
Triples	IAC 1%	IAD 1,5%
Sd. hiperestimulación	IAC 0,17%	IAD 0,19%
Infección	IAC 0,02%	IAD 0,00%
Reacciones alérgicas	IAC 0,03%	IAD 0,02%
Otras	IAC 0,03%	IAD 0,09%
Reducción embrionaria	IAC 0,19%	IAD 0,31%

PUNTOS FUERTES DE LAS INSEMINACIONES

- Técnica sencilla de controlar la estimulación.
- Preparación del semen poco compleja.
- Colocación del semen sencilla.
- Pocas complicaciones.
- Actividad de la paciente sin restricciones.
- Económicamente asequible.

PUNTOS DÉBILES DE LAS INSEMINACIONES

- Relativa baja eficacia.

- Si no está adecuadamente indicada puede retrasar la utilización de otras técnicas de reproducción asistida.

CONCLUSIONES

Si está bien indicada, es una técnica adecuada y sencilla de utilizar en parejas estériles como primera elección.

No se deben prolongar en el tiempo o en el número.

BIBLIOGRAFÍA

1. Remohi J, Cobo A, Romero J, Pellicer A, Simón C. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. 2ª ed. McGraw Hill. Interamericana, 2005; 142-56.
2. Cabero L, Cabrillo E. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina reproductiva. Editorial Médica Panamericana, 2003; 1437-40.
3. Bajo JM, Coroleu B. Fundamentos de reproducción. SEGO 2009; 211-22.
4. Vanrell J, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P. Fertilidad y esterilidad humanas, Segunda edición. Masson, 1999; 194-201.
5. Matorras R, Hernandez J. Estudio y tratamiento de la pareja esteril. Adalia, 2007; 135-65.
6. Hernandez J, Marqueta J, Castilla J, Cabello Y, Gomez J, Coroleu B. Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción 2009;26(2):39-53.
7. Bordás JR, Suñol J, Pares P, Viscasillas P. Comparative study between three techniques of artificial insemination. XV Congreso mundial de fertilidad. Montpellier. 1995 (OC.060).
8. Bordás JR, Polo A, Viscasillas P. XVIII Is intrauterine insemination (IUI) an acceptable therapy in the forty and older woman? XVIII FIGO congress of gynaecology and obstetrics. Kuala Lumpur Malaysia 2006.

FIV para el ginecólogo clínico

J. Herrero

INTRODUCCIÓN

En España el número total de ciclos registrados de fecundación in vitro por la sociedad española de esterilidad en el año 2007 fue de 54.620, siendo 34.499 de ciclos FIV / ICSI, 9.089 de Descongelación y Crio-transferencias, 7.985 de ovodonación, 2.785 de ciclos con Diagnóstico Genético Preimplantacional, 28 de ciclos de maduración ovocitaria in vitro y 234 de ciclos con ovocitos congelados. La tasa de embarazo por transferencia en los ciclos de FIV / ICSI en el año 2007 fue de un 39%, siendo el transfer de 2 embriones el más frecuente con un 69,8%.

FECUNDACIÓN IN VITRO

Es una técnica de reproducción asistida en la cual los óvulos conseguidos tras una estimulación se fecundan por los espermatozoides en el laboratorio. Los embriones obtenidos de esta forma se transfieren al útero de la paciente. La fecundación in vitro consta de 4 fases: La estimulación ovárica, la punción ovárica, la fecundación de los óvulos y la transferencia de embriones. A continuación trataremos estas fases.

1ª Fase: Estimulación ovárica

Protocolo largo

Durante el ciclo menstrual natural inician su desarrollo muchos folículos dentro de cada ovario. Cuando uno de estos folículos en el ciclo natural alcanza un tamaño un poco mayor se produce una inhibición del crecimiento de los demás; con el tratamiento de la es-

timulación ovárica se intenta que se desarrollen hasta la madurez completa varios folículos. Cuantos más folículos se desarrollen (dentro de unos límites), más óvulos obtendremos para la transferencia embrionaria.

Antes de empezar con la estimulación se realiza una inhibición selectiva de la hipófisis para evitar que se produzca una ovulación espontánea prematura, previa a la recuperación de los ovocitos. Para ello se usa generalmente el denominado "protocolo largo" (aproximadamente en el 60% de los casos). En este protocolo se comienza con la inhibición el día 21 del ciclo menstrual anterior al ciclo de estimulación. La inhibición se consigue administrando un análogo de la GnRH que se administra por vía subcutánea (Decapeptyl® / Procrin®) o por vía nasal (Synarel®) de forma diaria hasta dos días antes de la punción.

Cuando la paciente tiene la menstruación se realiza una ecografía para valorar el endometrio y la presencia de quistes persistentes en los ovarios. También se realiza un análisis de estradiol en sangre. Si la ecografía y los niveles de estradiol son correctos (por debajo de 50 pg/ml), comenzaremos con la estimulación ovárica con la hormona foliculo estimulante (FSH). Esta hormona se aplica de forma subcutánea.

La dosis de comienzo va a depender de la edad de la paciente, del índice de masa corporal, los niveles de FSH, el recuento de folículos antrales, presencia de ovarios poliquísticos y respuesta a otros tratamientos realizados ya sea de inseminación o de fecundación in vitro. En general y dependiendo del tipo de paciente que tengamos las dosis de comienzo serán las siguientes:

- Paciente estándar: 150-225 UI.
- Paciente baja respondedora: 300-375 UI.
- Paciente alta respondedora: 75-150 UI.

La estimulación ovárica dura aproximadamente entre 10 y 13 días. En general a los 4 ó 5 días del comienzo de la estimulación se realiza un control analítico de estradiol y una ecografía. Los niveles de estradiol han de estar entre 120-170 pg/ml y los folículos entorno a 10-11 milímetros. La dosis de FSH se ajustará a la baja o al alza si fuera preciso. A partir de este momento se realiza un control cada 2 días hasta que al menos 3 folículos obtienen un tamaño de 18 milímetros. Entonces se provoca la ovulación con gonadotropina coriónica humana (HCG) que se une al receptor de la LH provocando el consiguiente pico de LH y la ovulación. La unión de HCG al receptor de LH es mucho más potente y prolongada que la de propia molécula de LH. Esto permite conseguir la ovulación con dosis mucho más pequeñas que si utilizáramos LH sola. Normalmente se utiliza HCG recombinante (Ovitrelle 250®) o urinaria (HCG Lepori® 10.000 unidades). La ovulación se producirá al cabo de las 36 horas de la aplicación del medicamento. Es muy importante respetar la hora de la aplicación de este medicamento, pues los óvulos alcanzan su madurez óptima poco antes de la ovulación. Por eso la extracción de óvulos se hará al cabo de 36 horas de la administración de la HCG.

Protocolo corto

La inhibición se comienza con la menstruación, no como en el protocolo largo en el día 21 del ciclo anterior. Con ello se consigue un vaciamiento de la hipófisis (LH/FSH) o "flair up" con el consiguiente estímulo ovárico.

Los medicamentos usados para ello son los mismos que en el protocolo largo.

Protocolo con antagonistas

Se utilizan antagonistas de la GnRH que tienen un efecto más rápido y directo que los agonistas de la GnRH. En cuanto al día de comienzo de utilización de los antagonistas existen 2 posibilidades:

- Protocolo fijo: comienzo de la inhibición al cabo de 6 días de estimulación.
- Protocolo variable: comienzo de la inhibición cuando existe un folículo por encima de 12-13 milímetros o un estradiol por encima de 250 -300 pg/ml.

Los antagonistas de la GnRH son de aplicación subcutánea diaria (Orgalutran®/Cetrotide®).

A pesar de ser un protocolo cómodo de utilización que cursa con niveles más bajos de estradiol y menor tasa de síndrome de hiperestimulación sólo se usa en el 35% de los ciclos de FIV, aunque cada vez se tiende a utilizar más. La razón de su baja utilización es debido a que en los estudios de sus clásicos se relacionaba este protocolo con una menor tasa de embarazos por transfer sin embargo en las últimas revisiones se observaron tasas de embarazos de nacidos vivos similares entre el protocolo largo y el protocolo de antagonistas. Además el protocolo de antagonistas permite realizar el desencadenamiento de la ovulación con GnRH. Esto tiene la ventaja de evitar la estimulación ovárica final evitando así el síndrome de hiperestimulación ovárica en pacientes de riesgo. El único problema es el efecto deletéreo sobre el endometrio reduciendo la tasa de embarazos. Sin embargo la desencadenación de la ovulación con GnRH ha encontrado una indicación muy importante en los ciclos de estimulación de donantes de óvulos.

2ª Fase: La punción ovárica

En esta fase se realiza la extracción de los óvulos mediante la punción de los folículos ováricos. Esta extracción se realiza bajo control ecográfico transvaginal. Para ello al ecógrafo transvaginal se le adapta una aguja. Los folículos ováricos se localizan entonces por ecografía y se puncionan a través de la vagina. Mediante un sistema de aspiración conectado a la aguja, se recoge el líquido folicular donde se encuentra el óvulo y se almacenan en tubos de ensayo. Estos tubos se van entregando a los biólogos que los observan de inmediato al microscopio, para reconocer y aislar los óvulos.

La punción ovárica se realiza con sedación general normalmente se utiliza propofol.

La punción de los folículos es una intervención ambulatoria que dura aproximadamente 30 minutos. Aproximadamente una hora y media después de la punción se da el alta a la paciente. Recomendamos un reposo relativo durante el resto del día.

El semen se debe obtener poco después de la punción ovárica. Se ha de tener un período de abstinencia sexual previo de 3 a 5 días.

El número de ovocitos que se obtienen por ciclo es muy variable según cada mujer. En general se obtienen entre 7 y 12 óvulos por punción.

El mismo día de la punción ha de comenzarse por la noche con la progesterona vaginal micronizada. Se aplicará un óvulo de 200 mg (utrogestan o progeffik) tres veces al día hasta el día del test de embarazo.

Durante las 24-48 horas después de la punción pueden aparecer ligeras molestias abdominales y ligeros sangrados vaginales, son normales.

3ª Fase: Fecundación de los óvulos

Después de la punción los ovocitos se clasifican en el laboratorio según el grado de maduración en que se encuentran. Posteriormente se incuban entre una y ocho horas antes de la inseminación, en medios de cultivo a 37°C y en un ambiente adecuado. Si alguno de los ovocitos obtenidos no presenta el grado de madurez suficiente para ser inseminado, el tiempo de cultivo debe alargarse pudiendo incluso realizar la inseminación al día siguiente.

El día de la extracción de los óvulos se prepara la muestra de semen para la fecundación. Para ello se eliminan los fluidos seminales que contienen sustancias que podrían inhibir la fertilización.

La muestra de semen se prepara de tal forma que, después de ser procesada, se obtenga una suspensión rica en espermatozoides con buena movilidad, eliminando los inmóviles que tienen menor capacidad fecundante.

Métodos de inseminación ovocitaria

1. Inseminación *in vitro* o FIV convencional

Se realiza la inseminación de los ovocitos con unos 100.000 espermatozoides móviles por ovocito. Los ovocitos y los espermatozoides se mantienen juntos en el incubador hasta el día siguiente en que se podrá valorar si se ha producido la fecundación.

2. Microinyección espermática o ICSI

La microinyección intracitoplasmática de espermatozoides consiste en la introducción, mediante una micro aguja, de un espermatozoide en el citoplasma del óvulo. Después del primer nacimiento en que se utili-

zó la técnica de ICSI, publicado en 1992, este método ha sido aplicado a nivel mundial en pacientes con infertilidad por factor masculino severo.

La tasa de fecundación mediante FIV convencional o ICSI es aproximadamente del 70%-80% respectivamente.

El día después de la punción (denominado día 1) los embriones están en fase de pro núcleo, donde el embrión consta de una sola célula con 2 pronucleos visibles (materno/paterno). A partir de aquí el embrión comienza a dividirse y pasa a tener de 2 a 4 células dos días después de la punción y 8 células tres días después de la punción, si el desarrollo. La transferencia de embriones se hace 2 ó 3 días después de la punción.

4ª Fase: Transferencia de embriones

La transferencia embrionaria es un método simple, se realiza por vía vaginal y no requiere ningún tipo de anestesia.

El día de la transferencia, la bióloga selecciona los 2 o 3 embriones de mejor calidad para la transferencia. El resto de los embriones de buena calidad serán congelados. La realización de la transferencia se asemeja a la citología anual: En un primer paso la bióloga introduce los embriones en un catéter de transferencia. La paciente se coloca en posición ginecológica y el ginecólogo introduce suavemente el catéter a través del cuello del útero, depositando los embriones una distancia de 1,5 cm del fundus del útero. Para mejor localización del catéter, la transferencia embrionaria se realiza bajo control ecográfico transabdominal.

Después de la transferencia la paciente permanece una hora en reposo absoluto en el box de recuperación como medida profiláctica. Pasado ese tiempo se da el alta a la paciente.

A partir de la transferencia comienza un período de 13 días hasta la realización del test de embarazo (análisis de sangre).

SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA

Definición

Respuesta anormalmente alta de los ovarios a la hiperestimulación con gonadotropinas. Se desencadena

tras la administración de HCG. El principal fenómeno fisiopatológico es aumento de la permeabilidad capilar. Afecta en los casos graves entre un .5-1% de todos los tratamientos de FIV. Hay dos tipos.

- SHO temprano: aparece al cabo de 3-7 días después de la administración de HCG. Relacionada con la magnitud de la respuesta ovárica. Buen pronóstico si no se ha transferido embriones, pues mejoran en 48-72 horas.
- SHO Tardío: aparece al cabo de 12-15 días después de la administración de la HCG. Relacionada con la aparición de un embarazo sobre un ovario hiperestimulado. Son las de peor pronóstico.

Clínica

1. Distensión y dolor abdominal producido por la ascitis / aumento de tamaño de los ovarios.
2. Náuseas vómitos y diarreas.
3. Aumento de peso.
4. Dificultad respiratoria.
5. Oliguria.

Hay tres hechos que producen la clínica

1. Aumento del tamaño de los ovarios >7 cm.
2. Vasodilatación arteriolar periférica.
3. Aumento de la permeabilidad capilar, especialmente en las superficies mesoteliales que produce paso de líquido intravascular al tercer espacio y depleción del volumen circulante. Todo esto nos conducirá a una hipovolemia, hipotensión arterial y disminución de la presión venosa central.

Complicaciones

1. Complicaciones ginecológicas:
 - Hemorragia intraperitoneal por ruptura de cuerpo luteal.
 - Torsión ovárica.
2. Distrés respiratorio. Aumento de la presión intra-abdominal disminuye el retorno venoso y la precarga y por otra parte dificulta la movilización diafrágmica. También se puede producir un derrame pleural que lo dificulta aun más
3. Derrame pericárdico.
4. Insuficiencia renal aguda.
5. Alteración de la función hepática. Debido a la toxicidad por el hiperestrogenismo y por el efecto colestático y edema hepático por el aumento de permeabilidad capilar.

6. Tromboembolia. Es la principal causa implicada en los casos de muerte. Se suele presentar en sitios atípicos. Asociado a la hemoconcentración y a la disminución del retorno venoso. Y asociado al hiperestrogenismo:

- Estimula la producción de fibrinógeno en el hígado y disminuye su aclaramiento.
- Además tiene un efecto activador de la coagulación sobre la pared vascular.

Factores de riesgo

1. Pacientes por debajo de los 32 años. Es muy rara en pacientes de más de 38 años de edad.
2. IMC: poco fiable.
3. Antecedentes de SHO.
4. SOPQ.
5. Antecedentes de alergia.
6. Número de folículos antrales basales.
7. Nivel de estradiol, número de folículos, número de ovocitos recuperados.

Fisiopatología

El fenómeno básico es el aumento de la permeabilidad capilar especialmente en las superficies mesoteliales y el crecimiento ovárico paso de líquido al tercer espacio: ascitis derrame pleural y edema. La mayoría de estudios se centran en la búsqueda del agente etiológico que aumente la permeabilidad. Otras sustancias como las prostaglandinas no se consideran importantes hoy en día:

1. Sistema angiotensina aldosterona: la prorenina y la renina activa se sintetizan en las células teca del ovario. La FSH y la HCG estimulan la producción ovárica de prorenina activando también la secreción de angiotensina
2. Endotelina. Sustancia vasoactiva secretada por el endotelio. La HCG produce un aumento de la secreción de endotelina
3. Óxido nítrico. El aumento de NO se relaciona con el aumento de estrógenos y la estimulación de FSH y HCG. La despostrata de neovascularización y muchos mecanismos relacionados con la angiogénesis se producen a través de NO. A su vez el NO está muy relacionado con el VEGF
4. VEGF (Factor de crecimiento del endotelio vascular). Incrementa la permeabilidad vascular con una potencia 1.000 veces superior a la histamina induce y facilita la angiogénesis. Es el principal respon-

sable del aumento de la permeabilidad del SHO. La HCG estimula la secreción de HCG por las células de la granulosa.

Las células de la granulosa luteinizadas en el momento de la recuperación oivocitaria expresan VEGF a nivel del mRNA, que se relacionan positivamente con el E2 y P. Los vasos de la granulosa y el cuerpo luteo dependen exclusivamente de la formación de nuevos capilares, y por ello la angiogénesis desencadenada por el VEGF tiene gran importancia en el crecimiento y mantenimiento del cuerpo luteo

Tratamiento: SHO consumado

I. SHO leve y moderado tratamiento ambulatorio.
Reposos bebidas isotónicas y analgesia.

II. SHO grave tratamiento hospitalario:

- Bajar el hematocrito: añadir 1000 ml de NaCl de descarga.
- Administración de furosemida.
- Administrar analgésico.
- Si hay mucha distensión abdominal valorar la realización de una paracentesis transabdominal. Se desaconseja transvaginal. Sacar un máximo de 2.500 ml.
- Heparina de bajo peso molecular.

Situación estable:

- Reposo en cama.
- Infusionoterapia de 2.000 ml (500 ml Hemoce (HAES)/ 500 ml de ringer/1.000 ml de NaCl) reposición de potasio 40 meq.

- Control de peso circunferencia abdominal y diuresis.
- Control de Constantes (temperatura, TA, Fc).
- Albúmina 50 g hasta 4 veces al día.
- Furosemida 20 mg hasta 4 veces al día.
- Heparina de bajo peso.
- Analgesia si precisa.
- Paracentesis si precisa.
- Dieta sin sal.
- Ingesta de 2 litros de agua

Depende de la situación control diario a semanal de: Hemograma completo (leucocitos y proteínas), Pruebas de coagulación y fibrinogeno; Hígado: GOT y GPT; Riñón: creatinina. Sodio y potasio

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro SEF Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2007. Informe estadístico final. Noviembre 2009
2. Improving the patient's experience of IVF/ICSI: a proposal for an ovarian stimulation protocol with GnRH antagonist co-treatment. Devroey P, Aboulghar M, Garcia-Velasco J, Griesinger G, Humaidan P, Kolibianakis E, Ledger W, Tomás C, Fauser BC. Hum Reprod 2009 Apr;24(4):764-74.
3. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. Hum Reprod Update. 2006 Mar-Apr;12(2):159-68.

El laboratorio de reproducción asistida

L. Bassas

INTRODUCCIÓN

El laboratorio de reproducción asistida engloba todas las técnicas empleadas para el diagnóstico y el tratamiento de la esterilidad o subfertilidad conyugal (Tabla I) aunque en la práctica, algunas prestaciones diagnósticas pueden realizarse en unidades o servicios independientes, y el almacenamiento de gametos y embriones puede depender de bancos de tejidos externos.

El núcleo de la actividad del laboratorio constituye la realización de técnicas de reproducción asistida, principalmente la inseminación artificial y la fecundación *in vitro* (FIV), para el tratamiento de la esterilidad (ver Vanrell 1999, Brinsden 1999, Gardner 2001 para una revisión amplia).

DESCRIPCIÓN DE PROCESOS

Análisis y preparación del semen

Por medio de técnicas similares a las empleadas para el seminograma, se evalúa la concentración y la movilidad de los espermatozoides procedentes del espécimen seminal. Se elimina el plasma seminal y se realiza una selección de los gametos con mayor movilidad mediante técnicas como el lavado y automigración (swim up), o centrifugación diferencial con gradientes densitométricos. El semen de donante se procesa de igual modo, aunque previamente debe descongelarse y equilibrarse en diversos pasos para evitar un choque hipoosmótico. Las técnicas de capacitación seminal se pueden aplicar, con pequeñas diferencias, tanto para FIV como para inseminación artificial.

Espermatozoides obtenidos quirúrgicamente

En ciertas situaciones de esterilidad masculina (azoospermia, inmovilidad total de espermatozoides) puede ser necesario obtener los gametos del epidídimo o del testículo. Los espermatozoides testiculares resisten bien la congelación, y pueden ser utilizados con posterioridad al momento de su recuperación.

Identificación y clasificación de los oocitos

El producto de la punción y aspiración folicular es un conjunto de tubos con los líquidos foliculares que contienen los complejos cúmulo-oocito. Bajo la lupa binocular se identifican y se clasifican según el aspecto morfológico y el grado de expansión del cúmulo y la corona radiata en maduros o inmaduros. Los oocitos maduros en metafase II son los óptimos para ser inseminados, y se pueden identificar por la presencia del primer corpúsculo polar extruído. Después de eliminar el exceso de células, sangre y otros elementos, se transfieren a un medio que favorece su maduración y se dejan en cultivo (37°C, 5% CO₂) durante 1-4 horas.

Inseminación

Los oocitos se inseminan con 50.000 a 250.000 espermatozoides móviles progresivos por mL de medio, y se incuban individualmente o en grupos durante 16-18 horas. Opcionalmente, después de 4 horas de inseminación se pueden transferir a un medio limpio, porque después de este tiempo los espermatozoides fecundantes ya se han unido a la zona pelúcida.

TABLA I CATÁLOGO DE PRESTACIONES DEL LABORATORIO RELACIONADAS CON LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Análisis clínicos	Biología de la reproducción	Banco de tejidos
Seminograma	Capacitación espermática	Congelación de semen
Bioquímica plasma seminal	Fecundación <i>in vitro</i>	Congelación testicular
Microbiología	ICSI*	Congelación de embriones
Capacitación espermática y función espermática	Biopsia embrionaria	Congelación de oocitos
Hormonas	DGP**	Congelación tejido ovárico
Citogenética		
Genética molecular		

*Inyección intracitoplasmática de espermatozoides. **Diagnóstico genético preimplantacional

Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)

Cuando la capacidad fecundante de los espermatozoides está reducida, o se dan otras circunstancias de mal pronóstico, se puede facilitar la fecundación mediante ICSI. Para ello hay que eliminar las células del cúmulo que rodean al oocito mediante un tratamiento enzimático y mecánico (pipetas con diámetros de 130-140 µm). Tras la decumulación se puede observar claramente la presencia del primer corpúsculo polar en los oocitos metafase II, que son los únicos que se podrán microinyectar, así como otras características morfológicas que informan de la calidad del oocito. A continuación, se colocan los espermatozoides en una solución de polivinilpirrolidona para reducir su movilidad y facilitar su manejo. Con la ayuda de un micromanipulador y una pipeta afilada seleccionamos un espermatozoide, que se inmoviliza, aspira e inyecta en el citoplasma del oocito, asegurando que se rompe la membrana plasmática y que el espermatozoide queda alojado en el interior del oocito.

Control de la fecundación

Después de 16-20h post-inseminación (D1) aparecen dos pronúcleos en el oocito fecundado (zigoto) correspondientes al complemento cromosómico femenino y masculino, al tiempo que se extruye el segundo corpúsculo polar. Las anomalías de fecundación más frecuentes son a) la presencia de un solo pronúcleo (debido a activación del oocito o singamia prematura), b) tres o más pronúcleos (polispermia o no-extrusión del segundo corpúsculo polar) y c) ausencia de signos de fecundación a pesar de que posteriormente

se produce división embrionaria (el 50% presentan anomalías cromosómicas).

Cultivo embrionario

Los embriones son cultivados en medios específicos para cada etapa del crecimiento (medios secuenciales). A las 48h de la inseminación/ICSI (D2) los embriones se han dividido una o dos veces, y tienen entre 2 y 4 blastómeros. Hasta este momento la fisiología del embrión se rige aún por los mecanismos metabólicos del oocito (requieren piruvato como fuente de energía y metaboliza aminoácidos no esenciales) mientras que a partir de las 72 horas post-fecundación (D3, estadio de 6-8 células) se activa el metabolismo embrionario (requiere glucosa como fuente principal de energía, incorpora al metabolismo aminoácidos esenciales). Los embriones se pueden mantener en cultivo hasta el día 2-3 (cultivo corto) o bien dejar en cultivo largo hasta el día 5-6 para alcanzar la fase de blastocisto.

Diagnóstico preimplantacional (DGP)

El DGP se desarrolló durante la pasada década con la finalidad de proporcionar una detección precoz de anomalías genéticas hereditarias y de aneuploidías cromosómicas (Fig. 1). Requiere la aplicación de la FIV porque debe hacerse una biopsia de cada uno de los embriones obteniendo una o dos células (blastómeros) cuando se encuentran en estadio de 6-8 células (D3). Estos blastómeros serán caracterizados genéticamente mientras el resto del embrión continúa el desarrollo *in vitro*. Una vez realizado el diagnóstico se transfieren los embriones libres de anomalías. Se puede tam-

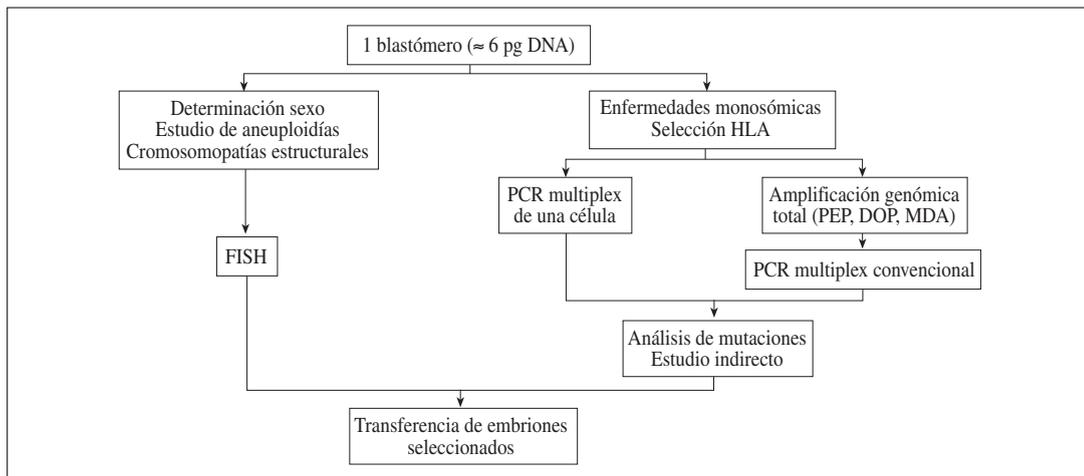


Figura 1. Indicaciones y estrategias para el análisis genético preimplantacional. FISH: hibridación in situ con sondas fluorescentes. PCR: reacción en cadena de polimerasa. PEP: primer extension preamplification. DOP: degenerate oligonucleotide-primed PCR. MDA: multiple displacement amplification. HLA: antígenos humanos leucocitarios.

bién analizar el primer corpúsculo polar (1CP) del oocito en ciertas anomalías maternas. El 1CP tiene un contenido genómico complementario al del oocito correspondiente. El DGP se puede realizar mediante técnicas citogenéticas, usando sondas fluorescentes de distintos colores (FISH) que se unen a locus específicos de los cromosomas. Este método es útil para la identificación del sexo del embrión, y para el análisis de aneuploidías o patrones de segregación desequilibrados en caso de aberraciones estructurales del cariotipo de los progenitores. Las enfermedades hereditarias monosómicas pueden estudiarse, siempre que existan marcadores genéticos bien definidos, amplificando el DNA y realizando la caracterización mutacional y/o análisis de ligamiento de cada uno de los embriones.

Eclósión asistida (hatching) y eliminación de fragmentos

Se trata de una manipulación opcional propuesta en ciertas situaciones (oocitos madurados *in vitro*, embriones previamente congelados) para ayudar a la posterior implantación del embrión. Consiste en perforar la zona pelúcida del embrión poco antes de la transferencia. Se pueden también extraer del embrión fragmentos citoplasmáticos anucleados con la ayuda de una micropipeta.

Selección de embriones

La morfología del embrión se ha usado como criterio para conocer de forma fácil y no invasiva su potencial evolutivo y su capacidad de implantación. Se puede hacer un seguimiento exhaustivo desde el día en que el oocito es fecundado hasta el momento de la transferencia considerando en conjunto las características evolutivas del embrión (ASEBIR 2008). Atendiendo a los criterios morfológicos los embriones se clasifican en diversas calidades, desde 1 (mejor pronóstico) a 4 (peor pronóstico).

Estadio de cigoto. El aspecto de los pronúcleos y la posición y el número de nucleolos (de cada pronúcleo) se relaciona con la calidad del embrión posterior y con la capacidad de implantación. La condición ideal sería la presencia de dos pronúcleos de igual tamaño, en contacto, en el centro del cigoto, y con un número simétrico de nucleolos (3 a 7) en cada pronúcleo.

División temprana. Los cigotos que realizan la primera división a las 25-26 horas después de la inseminación tienen mayor tasa de implantación.

Embriones en estadio de células. Los mejores embriones son aquellos con 4 blastómeros simétricos en D2 y 6-8 células simétricas en D3, sin presencia de blastómeros multinucleados (la multinucleación se relaciona con anomalías genéticas) y con una fragmen-

tación menor al 20% del volumen del embrión. Los fragmentos de gran tamaño pueden llegar a confundirse con blastómeros, y confieren peor pronóstico. La fragmentación es un indicador de apoptosis.

Blastocisto. Los embriones con buen potencial de desarrollo llegan al estadio de blastocisto el día 5 de cultivo. Un blastocisto expandido de buena calidad presenta una cavidad bien definida, una masa celular interna compacta y abundante y un trofoectodermo bien estructurado, con una zona pelúcida fina.

Transferencia de embriones

Habitualmente se transfieren a la cavidad uterina entre 1 y 3 embriones (D2 o D3) o 1-2 blastocistos (D5 o D6), seleccionados según su calidad. Se usa la vía transcervical, preferentemente con posible la ayuda ecográfica. Las sociedades científicas recomiendan transferir el menor número posible de embriones para minimizar el riesgo de gestación múltiple sin comprometer las posibilidades de embarazo. Según las características de cada ciclo, se puede realizar transferencia electiva de un solo embrión o blastocisto.

Congelación de embriones

Los embriones excedentes de buena calidad se congelan habitualmente en pajuelas y se mantienen almacenados en nitrógeno líquido para su utilización posterior. Casi todas las estrategias de crioconservación están basadas en dos factores: los crioprotectores y los ritmos de enfriamiento y calentamiento. Los crioprotectores penetrantes son el Dimetil-sufóxido (DMSO), el Propanodiol (PROH) y el Glicerol. Son ejemplos de crioprotectores no penetrantes la sacarosa y la glucosa.

Congelación lenta. Las células se equilibran en soluciones de protectores permeables y no permeables, y se enfrían a un ritmo relativamente rápido hasta -6 o -7°C . A esta temperatura, la formación de cristales de hielo es inducida en la solución (nucleación) en un lugar distante del material biológico. Posteriormente se continúa el descenso térmico a una temperatura más lenta hasta llegar a -30°C . La fase final es un descenso rápido hasta llegar a -80°C , seguida de la inmersión directa en nitrógeno líquido. La combinación de nucleación y enfriamiento lento produce crecimiento controlado de cristales de hielo extracelular. La concentración de crioprotectores usada en la congelación len-

ta es relativamente baja para evitar su toxicidad, pero a cambio no puede impedir la formación de cristales.

Vitrificación. Se trata de una estrategia alternativa a la congelación lenta, que pretende evitar uno de sus principales problemas, la formación de cristales. Para ello es necesario aplicar concentraciones muy altas de crioprotectores y velocidades de enfriamiento muy elevadas. Sin embargo, la retracción celular causada por los crioprotectores no permeables y la penetración incompleta de los permeables puede ocasionar un aumento en la concentración de macromoléculas capaz de dañar la célula. En la práctica se tiende a combinar dos o más crioprotectores, penetrantes y no penetrantes. Durante los últimos años se está popularizando el uso de la vitrificación por sus excelentes resultados clínicos

Transferencia de embriones congelados

Los embriones se pueden descongelar y transferir posteriormente tras mantenerlos en cultivo algunas horas para verificar que conservan capacidad de desarrollo. Las tasas de gestación obtenidas con embriones previamente congelados son más bajas que con los embriones “frescos” pero contribuyen a aumentar notablemente la posibilidad acumulativa de gestación por punción folicular.

Congelación de oocitos

La combinación de la vitrificación seguida de IC-SI ha cambiado el escenario reproductivo en situaciones en las que se hace necesario crioconservar oocitos por razones legales, operativas o médicas. La organización de bancos de oocitos procedentes de donantes permite que se puedan realizar controles de seguridad biológica y facilita una mejor compatibilidad fenotípica con las posibles receptoras. En mujeres con enfermedades graves que han de ser sometidas a tratamientos genotóxicos se está empezando a realizar autoconservación preventiva de oocitos.

PUNTOS DÉBILES

Ausencia de tratamiento etiológico

A pesar de su apariencia novedosa y “científica”, las técnicas de reproducción asistida son tratamientos

empíricos aplicados en muchos casos sin una base racional clara. La FIV se desarrolló inicialmente para solucionar la esterilidad de causa tubárica, pero pronto se extendió a otras patologías (endometriosis, alteraciones espermáticas, abortos de repetición, esterilidad de causa desconocida) de las que no se saben con certeza las causas y patogenia. La ICSI consigue buenos resultados en la subfertilidad masculina porque supera artificialmente algunas de las etapas de la fecundación natural. El DGP se ha venido aplicando durante la última década como tratamiento del fallo de implantación y los abortos de repetición, asumiendo que los embriones no son viables debido a defectos cromosómicos.

Desarrollo clínico no controlado

Al amparo de la ausencia de regulación específica, muchos de los procedimientos de reproducción asistida se han desarrollado en un tiempo récord, pasando de los primeros estudios piloto a la aplicación clínica generalizada en muy pocos años, sin un plan de evaluación preclínico y clínico que aportara datos sobre su seguridad y limitaciones. Las consecuencias no se pueden minimizar, e incluyen los embarazos múltiples, el aumento de ciertas anomalías de los cromosomas sexuales, y posiblemente algunas enfermedades relacionadas con la disrupción de los mecanismos de regulación epigenética. Es posible que algunos de los efectos adversos de las técnicas de reproducción asistida no se manifiesten hasta próximas generaciones.

Generación de embriones sobrantes

La realización de FIV está asociada a la producción de un número elevado de embriones, que a menudo han de criopreservarse. Una vez completado su proyecto reproductivo, muchos progenitores se desentendían de los embriones sobrantes. El destino de estos embriones genera problemas éticos y jurídicos importantes, y despierta el rechazo de grupos sociales y religiosos hacia los tratamientos de reproducción asistida.

Limitaciones del cultivo *in vitro*

Las condiciones de cultivo artificial de oocitos y embriones difieren notablemente de las que se encuentran en el organismo. La exposición a la luz, la fluctuación de temperatura, pH y osmolaridad de los me-

dios de cultivo, así como las concentraciones de CO₂ y O₂ condicionan un ambiente subóptimo para el desarrollo normal. Además, la composición estática de los medios de cultivo limita la disponibilidad de nutrientes y la eliminación de metabolitos, y puede alterar los mecanismos de reprogramación epigenética del embrión en un momento crítico del desarrollo.

PUNTOS FUERTES

Eficacia clínica

Las técnicas de reproducción asistida ha cambiado completamente el pronóstico de algunos problemas médicos causantes de esterilidad, como la obstrucción tubárica o la azoospermia. Además, la FIV es el tratamiento más efectivo (considerado como probabilidad de gestación por unidad de tiempo) y ello explica el gran desarrollo que han experimentado en las últimas dos décadas, con varios centenares de miles de ciclos en todo el mundo cada año. En los países desarrollados los niños nacidos por medio de la reproducción asistida representan ya entre el 1 y 2% del total. El DGP, aunque más reciente y de aplicación más limitada, supone una alternativa a la interrupción del embarazo en parejas con elevado riesgo individual de transmitir alteraciones genéticas y cromosómicas.

Contribución al diagnóstico

La observación directa de los gametos y sus interacciones, y de los embriones en las primeras fases de la evolución, ha aportado gran cantidad de información sobre la biología de la reproducción. Gracias a la FIV conocemos muchos nuevos aspectos de la fecundación y podemos diagnosticar causas de esterilidad previamente ignoradas.

Sistema de gestión de calidad

Debido a la expansión de la medicina de la reproducción, y para solucionar en parte la falta de una regulación específica, las sociedades científicas han propuesto guías de buena práctica para los laboratorios de reproducción asistida (Gianaroli 2000, Magli 2008). En Europa, el Parlamento Europeo publicó la Directiva 2004/23/EC relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación,

el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos. La Directiva ha de ser interpretada y aplicada en los distintos países de la Unión Europea, y la incorporación de sus contenidos en España se ha concretado en el RD 1301/2006 (<http://www.boe.es/boe/dias/2006/11/11/pdfs/A39475-39502.pdf>). Los laboratorios de reproducción asistida están en fase de adaptación a la nueva norma, que obliga a poner en práctica un sistema de gestión de calidad que asegure la trazabilidad de la procedencia de los gametos y embriones, evite la transmisión cruzada de enfermedades infecciosas y asegure la correcta identificación de todas las muestras manejadas. Paralelamente, se ha creado un sistema europeo de certificación para embriólogos clínicos, a la espera de que se reconozca oficialmente la especialidad.

CONCLUSIONES

El laboratorio de reproducción asistida tiene una función esencial en las actividades diagnósticas y terapéuticas relacionadas con la medicina de la reproducción, y en realidad constituye el motor que marca el ritmo de progreso de esta nueva especialidad médica. La fecundación *in vitro* y las áreas de conocimiento relacionadas, embriología clínica, criobiología, diagnóstico genético, son técnicas altamente efectivas del tratamiento de la esterilidad humana, y han permitido un espectacular avance en el conocimiento de la biología reproductiva. Sin embargo, muchos de los tratamientos desarrollados tienen un carácter empírico, y

pueden interferir en la fisiología de la fecundación y el desarrollo con posibles consecuencias a largo plazo. Se han originado efectos no deseados y problemas con implicaciones éticas y legales que implican a toda la sociedad. La experiencia acumulada hasta ahora debería aconsejar prudencia y sentido común para abordar el desarrollo de nuevos tratamientos en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. ASEBIR. Cuadernos de embriología clínica II: criterios ASEBIR de valoración morfológica de oocitos, embriones tempranos y blastocistos humanos. Góbal Ed, Madrid, 2008 (<http://www.asebir.com/publicaciones.htm>).
2. Brinsden P. A textbook of in vitro fertilization and Assisted Reproduction, 2ª ed. Parthenon Publishing, New York, 1999.
3. Gardner D, Weissman A, Howles C, Shoham Z (eds). Textbook of assisted reproductive techniques: laboratory and clinical perspectives, Martin Dunitz Ltd, 2001.
4. Gianaroli L, Plachot M, van Kojij R, Al-Hasani S, Dawson K, De Vos A, Magli MC, Mandelbaum J, Selva J y van Inzen W. ESHRE guidelines for good practice in IVF laboratories. Hum Reprod 2000;15:2241-2246
5. Magli MC, Van den Abbeel E, Lundin K, Royere D, Van der Elst J, Gianaroli L for Committee of the Special Interest Group on Embryology. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories. Hum Reprod 2008;23:1253-1262
6. Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P. Fertilidad y esterilidad humanas. Tomo I, Ed. Masson, Barcelona, 1999.

Indicaciones y programas de ovodonación

P. Parés

INTRODUCCIÓN

La donación de ovocitos es una técnica de reproducción asistida en la que el gameto femenino es aportado por una mujer distinta a la que va a recibir el embrión resultante de la fecundación de dicho ovocito.

Trounson (1983) comunicó la primera gestación mediante esta técnica; Lutjen (1984), a su vez, comunicó la primera gestación a término con ella.

El número de tratamientos de reproducción mediante esta técnica ha tenido un incremento espectacular con el paso de los años, como se puede comprobar en la tabla I donde se refleja el número de fecundaciones *in vitro* (FIV) mediante donación de ovocitos (DO) registrados por la Sociedad Española de Fertilidad desde la publicación de su primer registro hasta el del año 2007. La existencia de leyes restrictivas en los estados europeos de nuestro entorno ha favorecido dicho incremento de ciclos, creando lo que conocemos como flujos de migración reproductiva entre diversos países.

La Ley 14/2006, el Real Decreto 412/1996 y el Real Decreto 1301/2006, marcan claramente los requisitos que debe cumplir una mujer para poder ejercer la donación de ovocitos en España: edad entre los 18 y 35 años, buen estado físico y psicológico, sin historial previo familiar de enfermedades de transmisión genética y estudio negativo de enfermedades infecciosas como son HIV, hepatitis B y C y sífilis. Se trata de un contrato privado entre el centro autorizado de reproducción asistida y la donante, en el cual se especifica que la donación será anónima y sin ánimo de lucro, si bien se establece una compensación económica para la donante en concepto de dietas y molestias ocasionadas

por el proceso que genera la donación. La receptora así como los hijos derivados de la donación tienen derecho a conocer información general sobre la donante, siempre que no incluya su identidad.

INDICACIONES DE LA DONACIÓN DE OVOCITOS

A la indicación inicial de DO por fallo ovárico primario o mujeres con enfermedad genética o cromosómica demostrada, se han ido añadiendo paulatinamente nuevas indicaciones, favorecidas sin lugar a dudas por los excelentes resultados que la técnica ofrece. Así, a las indicaciones iniciales se han añadido otras como: el fallo ovárico prematuro, mujeres con menopausia establecida, parejas con fallos repetidos de FIV, abortadoras de repetición e incluso pacientes con pelvis congeladas o endometriosis graves que presentan ovarios inaccesibles a la punción folicular. En la tabla II se relacionan todas las indicaciones presentes en la actualidad.

PREPARACIÓN ENDOMETRIAL EN LA RECEPTORA

La preparación endometrial es imprescindible para alcanzar éxito en esta técnica. Se trata de preparar el endometrio de la receptora para que disponga de una receptividad óptima para favorecer la implantación del embrión, y en caso que esto suceda, mantenga los estadios iniciales de la gestación hasta que la placenta asuma su propia autonomía.

TABLA I EVOLUCIÓN DE LOS CICLOS EN LA DONACIÓN DE OVOCITOS Y RESULTADOS. REGISTROS SEF

Año	Número donantes	Punciones donantes	Trasfer.	Gest/ciclo	Gest/trasf	Partos	Partos/ CI y CT
2001			1.608	44,7%	49,1%		
2002	2.493	2.094	2.571	45,8%	52,4%	840	
2003	4.029	3.398	4.036	48,8%	55,9%	1.584	
2004	4.039	3.474	4.219	45,6%	51,9%	1.151	33%, 38%
2005	5.540	4.575	5.207	46,3%	51,2%	1.257	28%, 31%
2006	6.578	5.447	6.544	46,2%	50%	1.874	31,5%, 4,1%
2007	7.406	6.269	7.058	46,7%	50,7%	1.688	25,4%, 27,4%

TABLA II INDICACIONES PARA LA DONACIÓN DE OVOCITOS

Mujeres sin función ovárica

Fallo ovárico primario:

- Disgenesia gonadal
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Savage
- Síndrome de Swyer

Fallo ovárico prematuro:

- Yatrogénico
- Infeccioso
- Autoinmune
- Metabólico
- Hereditario: síndrome de X-frágil

Menopausia

Mujeres con función ovárica

Fallos repetidos de FIV:

- Bajas respondedoras a la estimulación ovárica
- Mala calidad ovocitaria o embrionaria
- Fallo repetido de fecundación
- Fallo repetido de implantación

Alteraciones genéticas o cromosómicas

Abortos de repetición

Mujeres con edad superior a 40 años

Ovarios inaccesibles a la punción folicular

terona, que nos inducirán la proliferación endometrial y posteriormente su transformación secretora.

Existen múltiples pautas de tratamiento hormonal sustitutivo para la preparación endometrial: dosis de estrógenos fija o variable, duración de la fase estrogénica, vías de administración de los mismos, tipo de progesterona administrada, vías y dosis. No parecen existir diferencias en cuanto a tasas de gestación al elegir una pauta con dosis fijas o dosis variables de estradiol, así como la forma de administración, ya sea por vía oral o transdérmica. Parece más interesante el debate sobre la duración mínima de la fase estrogénica, que algunos autores señalarían en 11 días, y la máxima que otros situarían en 100 días. Sí se sabe, que prolongar la fase con sólo estrógenos más allá de 60-70 días facilita la presencia de sangrado endometrial por disrupción en un 44% de los casos. También conocemos que los ciclos en que se administran análogos de la GnRH tienen menos impacto de sangrado endometrial, mientras que en aquellos ciclos en los cuales el grosor endometrial es mayor, el sangrado por disrupción también aumenta.

A continuación se expone la pauta de preparación con la que estamos familiarizados en nuestro servicio y con la que obtenemos resultados comparables a las series publicadas.

Nuestro protocolo de sustitución hormonal en mujeres sin función ovárica consiste en la administración de valerianato de estradiol a dosis crecientes, iniciándose con 2 µg/día, entre los días 1 y 8 del ciclo, seguimos con 4 µg/día, los días 9, 10 y 11 del ciclo, para mantener a partir del día 12 del ciclo 6 µg/día de forma ininterrumpida un máximo de 35 días. Utilizamos la progesterona micronizada por vía vaginal a dosis de

En pacientes con ciclo ovárico conservado, la transferencia embrionaria puede realizarse durante ciclos naturales, sin administración complementaria de sustancias exógenas. Sin embargo, la dificultad en la sincronización entre el ciclo de la donante y de la receptora, hace necesario en la mayoría de las ocasiones la administración de un tratamiento hormonal sustitutivo a base del aporte exógeno de estrógenos y proges-

200 µg/8 h, a partir del día de la punción folicular de la donante, efectuando la transferencia en día + 2 o + 3, y manteniendo las mismas dosis de valerianato de estradiol y progesterona hasta las 10-12 semanas de gestación, en el caso deseable que esta ocurra.

En mujeres con función ovárica conservada, esta puede influir negativamente en la preparación endometrial en caso de producirse el desarrollo de un endometrio secretor antes de iniciar la administración de progesterona exógena, asociándose a menores tasas de embarazo. Es por esta razón que se recomienda la administración de un análogo depot de la GnRH en la fase lútea previa, para así conseguir la inhibición hipofisaria e impedir la interferencia de las hormonas endógenas sobre el endometrio. En estos casos después de la deprivación endometrial secundaria a la administración del análogo y a la regresión del cuerpo lúteo del ciclo anterior, iniciamos la administración de estrógenos y progesterona según la pauta detallada anteriormente.

FACTORES PREDICTIVOS DE IMPLANTACIÓN ENDOMETRIAL

Las causas que pueden predisponer al fracaso de la técnica de donación de ovocitos en la receptora son básicamente las que afectan directamente al endometrio de dicha mujer. Así pues, la presencia de patología endometrial, antecedentes de síndrome de Asherman, antecedentes de quimioterapia o radioterapia, endometrio fino o la presencia de un hidrosalpinx, serían aquellas etiologías que podrían justificar un fracaso de implantación.

Existen otros datos que se han manejado a menudo como causantes de la limitación del éxito en las recepciones de ovocitos:

- La edad de la receptora podría ser un factor que modificara los resultados finales de la recepción de ovocitos, en el sentido de que las tasas de implantación y embarazo disminuyen significativamente con la edad, mientras que aumentaría la tasa de aborto.
- El índice de masa corporal parece también determinar los resultados de dicha técnica de reproducción asistida, ofreciendo menores resultados en tasas de implantación y gestación en pacientes con IMC > 30 kg/m².

- El consumo de tabaco, según algunos estudios, ocasionaría una tasa de gestación inferior.
- El grosor endometrial es otro de los puntos candentes del debate. Algunos autores han hallado relación significativa entre grosor endometrial y tasa de implantación, pero otros autores no.

Tal como indican los autores del capítulo “Donación de ovocitos”, del manual de “Estudio y tratamiento de la pareja estéril” editado por la Sociedad Española de Fertilidad, la ausencia de patología endometrial, una línea endometrial mayor a 8 mm, una transferencia sin dificultad y un buen número de embriones de buena calidad son los principales factores determinantes del éxito en la donación.

TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN LA DONANTE

Sin lugar a dudas es la donante de óvulos la que está sometida a mayor riesgo de complicaciones en todo el proceso de donación-recepción: hiperestimulación ovárica, riesgos derivados de la punción folicular, como infecciones y hemorragias, del uso de anestésicos e incluso de gestación.

En este subgrupo de mujeres estos puntos son especialmente importantes:

- Al tratarse de mujeres jóvenes la respuesta es buena y las pautas usadas en mujeres en programa de FIV convencional pueden resultar excesivas.
- Las respuestas exageradas, a pesar de que rinden un mayor número de ovocitos no garantizan por ello mejores resultados. La madurez de los ovocitos obtenidos es irregular y la tasa de fertilización, la calidad de los embriones y la tasa de implantación pueden ser paradójicamente más bajas.
- La preservación de la fertilidad futura es especialmente importante ya que la inmensa mayoría son nulíparas.

Es por ello que debemos minimizar todos los riesgos posibles y en primer lugar establecer un protocolo suave, seguro y corto de estimulación ovárica para conseguir los ovocitos de estas mujeres.

Son muchísimas las alternativas para la estimulación ovárica, sin embargo hoy la mayoría de grupos de reproducción aplican protocolos cortos con antagonistas de la GnRH y FSHr a dosis bajas, con la finalidad de obtener un número moderado de ovocitos

de una sola donante. Este tipo de protocolo permite incluso desencadenar la maduración final de los folículos mediante la administración de un análogo agonista de la GnRH, con el fin de evitar definitivamente el temido síndrome de hiperestimulación ovárica en una mujer donante de ovocitos.

PROGRAMAS DE OVODONACIÓN

La mayoría de los centros de reproducción asistida con programas de ovodonación tienen un directorio de donantes previamente historiadas y exploradas que han pasado todos los exámenes oportunos, preparadas para ser estimuladas. Estas normalmente se hallan en tratamiento con contraceptivos orales para poder tener el ciclo controlado y permitir de esta manera sincronizarlo mejor con la receptora. La asignación de una donante a una receptora se realiza buscando en el colectivo de donantes aquella más similar desde el punto de vista fenotípico. Generalmente la asignación es una a una, pero en algunos centros una misma donante puede ser compartida para dos o más receptoras.

Nuestro programa de ovodonación se nutre de ovocitos procedentes de las pacientes estimuladas en el programa de FIV, ya sea por causas masculinas, tubáricas u otras que no comporten ningún tipo de riesgo para la receptora. Las mujeres candidatas a donar óvulos son aquellas que presentan una elevada respuesta en su ciclo de FIV, de tal manera que como mínimo ellas deben disponer de 12 ovocitos maduros, sin que el hecho de la donación interfiera negativamente en las expectativas del resultado de su ciclo. Cabe decir que este tipo de programa es absolutamente altruista y que sus resultados son equiparables a los publicados por los centros con programas de ovodon. Desde un hospital público, este es el servicio que podemos ofrecer a un pequeño colectivo de mujeres con antecedentes de cáncer y tratamientos quimioterápicos o radioterápicos con el consiguiente fallo ovárico, menopausia precoz o enfermedades hereditarias no susceptibles de otras alternativas técnicas.

PUNTOS PARA LA REFLEXIÓN

Las técnicas de reproducción asistida, y en concreto la donación-recepción de ovocitos, suscita otros as-

pectos no puramente técnicos que van surgiendo a menudo con el desarrollo de la propia técnica, creando expectativas, dudas y debates paralelos al propio acto médico. A continuación he querido apuntar una serie de aspectos controvertidos y de debate, para ayudar al mejor conocimiento y a la reflexión, ya que entre todos los tratamientos de reproducción asistida, la donación de ovocitos es la que presenta una mayor implicación en aspectos de carácter psicosocial:

- Las donantes en general no se arrepienten de su decisión de donar, pero a menudo no se sienten plenamente satisfechas de su experiencia.
- ¿Las donantes deberían recibir información acerca de los resultados de su donación, manteniendo el principio de anonimato recíproco?
- ¿En la actualidad, la donación de ovocitos es realmente altruista, o la “compensación económica” que reciben desvirtúa este sentimiento?
- ¿Existe riesgo aumentado de cáncer de ovario con el uso de agentes inductores de la ovulación de forma repetitiva en mujeres normoovuladoras? ¿Deberíamos limitar el número de donaciones en estas mujeres?
- ¿La fertilidad futura de las donantes podría verse mermada?
- El auge de la donación de ovocitos ha permitido la experiencia de la maternidad a mujeres con edades avanzadas:
 - ¿Debería existir límite de edad en la recepción de ovocitos?
 - ¿Es necesario considerar los resultados perinatales en estas mujeres?
 - ¿Los hijos de padres “mayores” tendrán el mismo desarrollo en sus etapas evolutivas que los procedentes de edades más “jóvenes”?
- ¿Las parejas que optan por la donación de ovocitos, deberían ser valoradas o ayudadas en su decisión reproductiva por equipos psicológicos?
- ¿Deben existir límites en el número de ciclos a realizar de recepción de ovocitos, antes de abandonar la técnica?

CONCLUSIONES

La recepción de ovocitos es la técnica de reproducción asistida con mejores resultados en tasas de implantación, gestación y nacidos vivos. Estos buenos

resultados han favorecido su desarrollo y han potenciado el auge en el número de mujeres o parejas que se someten a dicho tratamiento. Nuevas indicaciones, especialmente en parejas en las que los otros procedimientos de reproducción asistida han fracasado, son las responsables del incremento del número de ciclos de donación de ovocitos.

Los protocolos con tratamiento hormonal sustitutivo, con o sin análogos agonistas de la GnRH, para la preparación endometrial en los ciclos de donación sincrónica, parecen los más adecuados. Sin embargo, el ciclo natural puede ser útil en ciclos asincrónicos.

El avance en los métodos de congelación de ovocitos, concretamente con la vitrificación de ovocitos, puede cambiar definitivamente la técnica de donación de ovocitos. El establecimiento de bancos de ovocitos a semejanza de los bancos de semen ya existentes, va a modificar la dinámica de estimulación de las donantes y la adjudicación de ovocitos a las receptoras, permitiendo entre otros una fecundación de ovocitos más a la carta y evitar la acumulación de embriones procedentes de este tipo de técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trouson A, Leeton J, Besako M et al. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilized in vitro. *Br Med J* 1983; 286:835-838.
2. Lutjen P, Trouson A, Leeton J et al. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984;307:104-105.
3. Yuonis JS, Sinon A, Laufer N. Endometrial preparation: lessons from oocyte donation. *Fertil Steril* 1996;66: 873-884.
4. Bamighoye AA, Morris J. Oestrogen supplementation mainly diethylstilbestrol, for preventing miscarriages and other adverse pregnancy outcomes. *Cochrane database Syst Rev* 2003; (3): CD004271.
5. Remohí J, Garner B, Gallardo E et al. Pregnancy and birth rates after oocyte donation. *Fertil Steril* 1997;67: 717-723.
6. Remohí J, Gutierrez A, Vidal A et al. The use of gonadotropin releasing hormone analogue in oocyte donation does not affect implantation rates. *Human Reprod* 1994;9:1761-1764.
7. Sauer M, Paulson RJ, Ary BA et al. Three hundred cycles of oocyte donation at the university of southern California: assessing the effect of age and infertility diagnosis on pregnancy and implantation rates. *J Assist Reprod Genet* 1994;11:92-96.
8. Soares SR, Velasco JA, Fernandez M et al. Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles. *Fertil Steril* 2008;89(3):491-501.
9. Nadal J, Domingo FJ, Mendoza R, et al. Donacion de ovocitos. En *Estudio y tratamiento de la pareja esteril*. Adalia Farma SL, 2007;349-367.
10. Kalfoglou AL, Geller G. A follow-up study with oocyte donors exploring their experiences with oocyte donation. *Hum Reprod* 2000;15:798-805.
11. Lindheim SR, Sauer MV. Expectations of recipient couples awaiting an anonymous oocyte donor match. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:444-446.
12. Soderstrom-Anttila V. Pregnancy and child outcome after oocyte donation. *Hum Reprod Update* 2001;7:28-32.

Paciente con deseo gestacional

J.M. Gris

Paciente de 32 años de edad sin antecedentes personales patológicos ni familiares de interés. Diagnosticada en otro centro de esterilidad primaria de causa desconocida de 3 años de evolución.

Menarquia a los 16 años de edad. TM: 3/26 d.

Paridad 0.0.0.0

Varón de 36 años de edad sin antecedentes personales de interés.

Análítica general normal. Serologías negativas.

P. Hormonal normal (FSH 9.8 mUI/ml).

HSG normal.

Seminograma: 25 millones/ml; ++/+++ 60%; n: 31%.

Seminograma: 32 millones/ml; ++/+++ 52%; n: 29%.

Se realizaron 4 ciclos de IAC-IU, siendo la respuesta ovárica normal y el rendimiento de la muestra de semen adecuada.

Se remitió a otro centro para que se practicasen ciclos de FIV.

La paciente inició ciclo de FIV en protocolo largo.

Inhibición hipofisaria con Nafarelina intranasal 400 µg/12h desde el 20º día del ciclo durante 14 días. Se confirmó una adecuada frenación hipofisaria controlando el estradiol (20 pg/ml) y ecográficamente la ausencia de folículos ováricos > 10 mm. A partir de ese momento se inició la estimulación con FSHr a la dosis de 300 U sc /24. El 6º día de tratamiento estimulador se controló el crecimiento folicular encontrando 2 folículos en el ovario derecho de 9 y 11 mm. En el ovario izquierdo no se objetivó crecimiento folicular. El estradiol sérico fue de 52 pg/ml. Se redujo la dosis de

Nafarelina a la mitad y se volvió a controlar la paciente a los 3 días, viendo tan solo dos folículos de 10 y 13 mm siendo el estradiol sérico de 65 pg/ml. Se canceló el ciclo.

Previamente al inicio de otro ciclo se realizó un test de clomifeno siendo de 32 mUI/ml.

Con el diagnóstico de fallo ovárico oculto se realizó nuevo ciclo de FIV según protocolo corto, con dosis de gonadotrofinas de 400 U FSHr y 225 U de HMG consiguiendo tan sólo 5 folículos de 20,18,18,16,14 mm y un estradiol sérico de 975 pg/ml. Tras informar a la pareja decidieron aceptar la punción folicular. Se consiguieron 4 oocitos (3 MII), practicando ICSI y consiguiendo 3 embriones que se transfirieron en día 2, no consiguiéndose gestación.

Tras dos meses de espera tratada con anovulatorios, se realizó nuevo ciclo de FIV con análogos antagonistas de la GnRH. Se estimuló desde el segundo día del ciclo con 400 U de FSHr y 125 U de HMG. El 6º día de tratamiento el estradiol sérico fue de 375 pg/ml y ecográficamente se vieron 10 folículos (OD: 13,11,10,9,9,8 mm y OI: 12,10,10,9 mm), iniciándose el tratamiento con 0.25 mg sc /24 de ant-GnRH. El 11º día de tratamiento el estradiol fue de 1987 pg/ml y tenía los siguientes folículos: OD: 21,19,19,19,18,17,14,11,9 mm y OI: 20,19,18,18,12,9 mm. El día de la punción se consiguieron 12 oocitos (9 MII).

En día 3 se transfirieron 2 embriones y se congelaron 5. 12 días tras la transferencia la dosificación de β-HCG fue de 125 UI. Se visualizaron dos sacos gestacionales ecográficamente con embrión en cada uno de ellos con latido positivo. En la semana 8 tras la trans-

ferencia solamente se visualizaba un embrión y un saco gestacional desestructurado. La paciente siguió un curso de embarazo normal. El parto fue mediante cesárea en la 39 semana de gestación por un parto estacionado tras estimulación de parto por rotura prematura de membranas de más de 24 horas de evolución. El RN fue una hembra de 3.250 g.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonough PG. Predictive value of poor ovarian response to initial gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 2005; 84(6):1797.
2. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LFJM, te Velde ER, Broekmans FJM. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83(2): 291-3001.
3. Schmidt DW, Bremmer T, Orris JJ, Maier DB, Benadiva CA, Nulsen JC. A randomized prospective study of microdose leuprolide versus ganirelix in in vitro fertilization cycles for poor responders. *Fertil Steril* 2005; 83(5): 1568-1571.
4. Ng EHY, Yeung WSB, Ho PC. Patients with three or less dominant follicles may not associated with reduced pregnancy rate of in vitro fertilization treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129: 54-59
5. García-Velasco JA, Moreno L, Guillén A, Duque L, Requena A, Pellicer A. Aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in Vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 2005; 84(1): 82-87.
6. Veleva Z, Järvelä IY, Nuojuua-Huttunen S, Martikainen H, Tapanainen JS. An initial low response predicts poor outcome in in vitro fertilization/intracystoplasmatic sperm injection despite improved ovarian response in consecutive cycles. *Fertil Steril* 2005; 83(5): 1384-1390.

Preservación de la fertilidad

J. Callejo Olmos, M. Reig Jorge, L. García de Miguel

INTRODUCCIÓN

La combinación de altas dosis de quimioterapia y radioterapia ha aumentado considerablemente la supervivencia de las pacientes jóvenes afectas de cáncer. La mayoría de los linfomas y leucemias de la infancia y adolescencia, así como de tumores sólidos, tienen hoy en día curación. En el caso de la enfermedad de Hodgkin y la leucemia aguda linfocítica (LAL) con un índice superior al 80% y 70%, respectivamente. La supervivencia a cinco años para el cáncer de mama está cercana al 90% y entre 1974-1976 y 1989-1996, la supervivencia a 5 años para los cánceres infantiles mejoró de un 56% hasta un 75%. Así, globalmente, se ha estimado que aproximadamente uno de 250 adultos jóvenes será superviviente de un cáncer durante la niñez antes de 2010.

En contrapartida, uno de los inconvenientes para conseguir estos resultados es, sobre todo cuando se trata de niñas o adolescentes, en muchas ocasiones la pérdida de la función ovárica. Según un modelo matemático, una reducción del 90% de la población de células germinales antes de los 14 años daría lugar a un fallo ovárico permanente hacia los 27 años de la edad (4). Estas niñas y mujeres jóvenes tienen como única opción terapéutica la administración de estrógenos y progestágenos de forma indefinida, y sus posibilidades de reproducción pasan, casi indefectiblemente, por los programas de donación de ovocitos.

Pero, en tanto la tasa de "curación" en los procesos oncológicos va mejorando, van creciendo las exigencias de calidad de vida para estas pacientes. No se trata ya de conservar la vida, sino de que la calidad de

esta sea la más próxima a la normalidad. La figura 1 recoge las opciones que actualmente se están proponiendo por diferentes autores o escuelas para preservar la fertilidad en estas pacientes. De todos ellos, los de mayor auge en estos momentos son la vitrificación de ovocitos y la criopreservación de tejido ovárico. En cualquier caso, el objetivo de este capítulo será hacer un análisis crítico de cada una de las opciones para la preservación de la fertilidad de estas pacientes.

Una pregunta importante que nos debemos realizar al abordar este tema es ¿cuáles son las pacientes en las que nos podemos plantear técnicas o maniobras para preservar la fertilidad? Desde luego aquellas en las que podemos prever que su fertilidad puede quedar comprometida en un futuro más o menos próximo y, como segunda condición, que se trate de pacientes en las que su dotación folicular sea todavía interesante. En una palabra, el perfil de la paciente que estamos describiendo es el de una mujer menor de 35 años, subsidiaria de un tratamiento oncológico, especialmente radio o quimioterapia. Aunque existen otras circunstancias en las que podemos plantearnos una preservación de la fertilidad, sin duda, la paciente oncológica será la máxima representante.

TRANSPOSICIÓN OVÁRICA ANTES DE LA RADIOTERAPIA

La ooforopexia mediante laparotomía se ha utilizado durante décadas para preservar la función ovárica con resultados no satisfactorios. La técnica laparoscópica se ha favorecido porque es simple, segura y efi-

TABLA I CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA SEGÚN EL RIESGO DE FALLO GONADAL TRAS EL TRATAMIENTO

Bajo riesgo	Riesgo medio	Alto riesgo
Leucemia linfoblástica ag	Leucemia mieloblástica ag.	RT cuerpo entero
Tumor de Wilms	Hepatoblastoma	RT pélvica o testicular
Sarcoma tejs. blandos est. I	Osteosarcoma	QT para trasplante de médula ósea
Tumores de céls. germinales	Sarcoma de Ewing	Linfoma de Hodgkin tratado con ciclofosfamida
Retinoblastoma	Sarcoma tejidos blandos est II-III	Sarcoma tejidos blandos est. IV
Tumores cerebrales (no RT)	Neuroblastoma	Sarcoma de Swing metastásico
	Linfomas no Hodgkin	
	Enfermedad de Hodgkin	
	Tumor cerebral (RT craneal)	

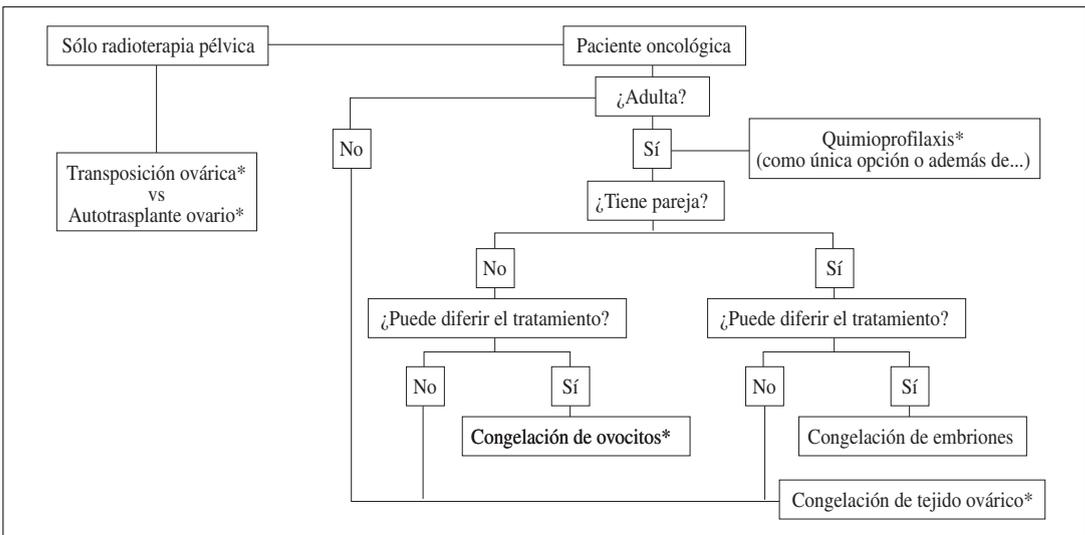


Figura 1. Preservación de la fertilidad en la paciente oncológica. Propuesta actual.

caz. Realizada inmediatamente antes de la irradiación pélvica podía ser la solución para preservar la función ovárica. Pero esta técnica ha mostrado unos resultados variables (del 16% al 90%) según diferentes series (7-13), dependiendo de la extensión, la dosis y la posible afectación vascular. Será importante cuidar la afectación de la cavidad uterina y la accesibilidad de los ovarios para futuras punciones.

El autotrasplante en fresco recurre a la extirpación de un ovario con pedículo vascular e inmediata anastomosis en los vasos de la cara interna del brazo no dominante de la paciente. La función ovárica se recu-

pera en 24-48 horas. Ni esta opción, ni la anterior, tienen razón de ser si el tratamiento de la paciente exige una quimioterapia concomitante.

QUIMIOPROFILAXIS

Análogos de la GnRH. La eficacia del tratamiento con análogos de la GnRH para proteger las gónadas de terapia citotóxica del cáncer es polémica. Durante mucho tiempo, la recuperación, más o menos inmediata, de la menstruación tras este tipo de tratamiento, ha sido interpretada como la recuperación de la fun-

ción ovárica, y por lo tanto como ausencia de daño ovárico. Estos trabajos no consideraban cuál era el resultado de la agresión sobre la población folicular. Así, si tenemos en cuenta la relación inversa de la “reserva ovárica” con la edad, comprenderemos que algunos autores hayan relacionado la resistencia de las pacientes jóvenes (prepubéres) a estos tratamientos, con una menor susceptibilidad a los mismos, determinada por la ausencia de una sensibilidad al estímulo hormonal esteroideo o gonadotrófico. De esta forma surgen las propuestas de quimioprevención con AO y con análogos de la GnRH. Pero, como hemos comentado antes, las posibilidades de los análogos de la GnRH como agente protector de la reserva folicular ante la agresión quimioterapéutica, es un tema que, después de más de 25 años de experiencia, cuenta ya con muy pocos defensores de sus posibilidades y la de los AO, prácticamente ninguno.

Sin embargo, es justo hacer mención de la existencia de estudios en animales y en humanos que concluyen que los agonistas de la GnRH pueden proteger los folículos primordiales de la quimioterapia, ya que los ovarios prepuberales fueron más resistentes a los agentes alquilantes. Hoy en día disponemos de trabajos con un diseño prospectivo, como los de Blumenfeld y Pezra, con unos resultados convincentes para el grupo tratado. Aunque el tamaño de muestra no era bastante grande y falta un seguimiento a más largo plazo.

El mecanismo exacto mediante el cual los análogos de GnRH protegen a los folículos primordiales contra agentes alquilantes sigue siendo desconocido. Es también significativo que los análogos de GnRH no pueden proteger los folículos primordiales contra la radioterapia.

CRIOPRESERVACIÓN DE EMBRIONES

Dentro de las opciones de preservar la fertilidad la congelación de embriones es actualmente la más consolidada, ya que es una técnica utilizada de forma rutinaria en los centros de reproducción para conservar los embriones no transferidos en un ciclo de FIV, si bien con una serie de particularidades que no la convierten en una opción universal para todas las pacientes:

- Disponibilidad de tiempo: dado que la estimulación requiere iniciarse con el ciclo menstrual y tiene una duración de al menos 2 semanas, puede retrasar el

inicio del tratamiento quimioterápico entre 2 y 6 semanas, tiempo que puede ser excesivo en algunos tipos de neoplasia.

- Se requiere tener pareja (1), o aceptar en su caso donante anónimo de semen, aunque la criopreservación de ovocitos parece ser una opción más oportuna en este supuesto.
- Edad de la paciente: no aceptable éticamente en niñas.
- Cuando se trata de un tumor hormonosensible (cáncer de mama, endometrio) la estimulación ovárica convencional podría teóricamente empeorar el pronóstico dado los niveles suprafisiológicos de estradiol resultantes en una pauta de estimulación ovárica para FIV. Protocolos de estimulación utilizando tamoxifeno o letrozol reducen los niveles de estradiol con una tasa aceptable de obtención de ovocitos.

La tasa de nacidos vivos tras congelación de embriones dependerá básicamente de la edad de la paciente, del número de embriones criopreservados y de la calidad de los mismos. Esta última es más baja que con embriones en fresco (si bien se va aproximando), estando actualmente en una tasa de embarazo de entre un 20% y un 30% por transferencia de 2-3 embriones criopreservados, y la tasa de nacidos vivos por ciclo de transferencia de embriones en un 27,7%. Aunque la obtención de ovocitos se puede realizar sin estimulación ovárica (ciclo natural), el rendimiento embrionario final es extremadamente bajo y por tanto, poco recomendable en el caso de la paciente oncológica. El procedimiento de fecundación *in vitro* tiene que optimizarse al máximo, ya que quizá no volverá a tener una nueva opción de embarazo con sus óvulos, siendo necesario que la paciente sea informada de la prioridad de los métodos de preservación de la fertilidad dentro del contexto del plan de tratamiento del cáncer y remitida al especialista en reproducción tan pronto como sea posible, para una valoración individualizada y coordinada por todo el equipo médico.

Dado que la efectividad de la FIV disminuye con cada ciclo de quimioterapia y el hecho potencial de fertilizar un ovocito en crecimiento genéticamente dañado, no se recomienda realizar el ciclo una vez iniciado el tratamiento con quimioterapia. Por ello para el tratamiento de reproducción asistida en pacientes oncológicas jóvenes sería deseable la inducción de una

buena respuesta ovárica que permita la obtención de un número de embriones importante. En función de los datos publicados, la mejor opción para estas pacientes sería la de permitir el desarrollo de los embriones en cultivo hasta blastocisto y posteriormente utilizar la técnica de vitrificación para su congelación.

CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS

La criopreservación de oocitos maduros metafase II tras la estimulación ovárica con gonadotropinas es una posible alternativa para preservar la fertilidad de las mujeres que se someten a tratamientos citotóxicos. Los oocitos son mucho más sensibles que los embriones al daño producido por la congelación.

Una posible alternativa en estudio es la congelación de oocitos inmaduros (vesícula germinal) y maduración de los mismos *in vitro* tras la descongelación. Esta alternativa solamente permitiría preservar la capacidad fértil de la mujer, aunque no la función endocrina del ovario con las consecuencias que comporta la menopausia precoz. Además, la obtención de oocitos metafase II, como ya hemos comentado, precisa una estimulación con gonadotropinas, lo que retrasaría un inicio de tratamiento quimioterápico en caso de mujeres afectas de neoplasia.

La vitrificación es el proceso de criopreservación usando altas concentraciones de crioprotector para solidificar la célula en un estado similar al cristal, sin la formación de hielo en su interior. La tasa de supervivencia postdescongelación, así como las tasas de fecundación y posterior desarrollo embrionario, son similares a las de los oocitos frescos. En cualquier caso faltan datos que ratifiquen estos resultados en la paciente oncológica.

Por último, deberemos tener en cuenta que, igual que en el apartado anterior, esta opción también retrasa el inicio de la terapia antineoplásica y presenta los mismos problemas con tumores hormonodependientes que la criopreservación de embriones, ya que requiere el estímulo ovárico antes de cosechar oocitos.

CRIOPRESERVACIÓN DE TEJIDO OVÁRICO

La idea de trasplantar o de injertar los ovarios o el tejido ovárico es ya antigua. Los primeros intentos en animales, que tengamos constancia, se realizaron a

mediados del siglo pasado por Bert (*"De la greffe animale"*. París 1863), y en mujeres a finales del siglo XIX por Morris en USA y Frank en Alemania, ambos en 1895. En la década de los 80 se reactivan las experiencias con las transposiciones ováricas. En 1979 a útero, con la finalidad de soslayar la esterilidad por factor tubárico, mientras que en 1987 Muller, Leporrier y Théobald realizan la primera transposición de un ovario al brazo de una paciente que debía ser sometida a irradiación pélvica, constatándose una recuperación de la función endocrina tras el tratamiento. Desde nuestro punto de vista, corresponde a este último autor el mérito de ser el pionero de esta técnica en esta segunda época.

Desde entonces se han desarrollado diferentes modelos animales de trasplante de ovario: autotrasplante en el cuello, con y sin pedículo vascular, isotrasplante en cápsula renal, de folículos primordiales o células germinales, etc., con unos resultados que muestran la recuperación funcional y de la capacidad reproductiva. Casi de forma paralela, también las experiencias en la mujer nos empiezan a evidenciar las posibilidades de esta técnica.

El siguiente paso es preguntarnos dónde radica el interés del desarrollo de esta técnica, dadas las soluciones alternativas al fracaso ovárico que disponemos actualmente: una extensa farmacopea para la terapia hormonal sustitutiva (THS) y a unos excelentes resultados de los programas de donación de ovocitos. Respecto a estos últimos, cabe decir que son sin duda uno de los recursos más agradecidos de las técnicas de reproducción asistida (TRA), pero a nadie se le escapa que la solución de gestar un hijo con una carga genética no propia pasará siempre por resultar un "mal menor" para estas mujeres. En lo que hace referencia a la THS, desde nuestro punto de vista, esta técnica no pretende ni puede ser una alternativa.

Siguiendo esta línea, en el Congreso Mundial de Hematología celebrado en San Francisco en Diciembre de 2000, repropone ya, sino de forma oficial sí oficiosa, esta tendencia para preservar la fertilidad en mujeres afectas de la enfermedad de Hodgkin.

Así pues, el injerto de tejido ovárico lo debemos considerar dentro de las líneas de investigación en terapia tisular tales como el trasplante de islotes pancreáticos para la diabetes mellitus, de neuronas dopaminérgicas para la enfermedad de Parkinson o de te-

TABLA II CLASIFICACIÓN DE TIPOS DE CÁNCER DE ACUERDO CON EL RIESGO DE DESARROLLAR METÁSTASIS OVÁRICA

Bajo riesgo	Riesgo medio	Alto riesgo
Tumor de Wilms	Cáncer de mama lobulillar	Leucemia
Linfoma no Hodgkin	Adenocarcinoma cervical	Neuroblastoma
Linfoma de Hodgkin	Cáncer colorectal	Cáncer de mama estadio IV
Cáncer de mama no metastásico		Rabdomiosarcoma genital
Cáncer de mama ductal infiltrante		
Estadios I-III		
Rabdomiosarcoma no genital		
Sarcoma osteogenico		
Carcinoma escamoso de cervix		
Sarcoma de Ewing		

jido paratiroideo en los casos de hipoparatiroidismo. A partir de aquí, deberemos aprender sobre: la viabilidad del implante (las técnicas y condiciones de inserción, cuidados, tipos, lugares, etc.), la criopreservación (la metodología de la congelación y descongelación de este tejido, el criopreservante más adecuado, etc.) y, por último, el tratamiento de este tejido descongelado y reimplantado (el tipo de estimulación que precisará este tejido, si realmente la precisa, etc.).

Así, en esta línea, se empiezan a publicar resultados alentadores que pasan por gestaciones bioquímicas, gestaciones clínicas que finalizan con aborto, hasta que, en el 2004, se anuncia el primer nacimiento de un recién nacido hembra sano, procedente de un trasplante ortotópico de tejido ovárico criopreservado. Desde entonces hasta ahora se han publicado el nacimiento de cinco recién nacidos sanos.

El debate que más interés ha despertado esta técnica está relacionado con el manejo del reimplante de tejido ovárico. Diferentes autores y diferentes grupos proponen inserciones en distintos lugares, conductas expectantes frente a conductas activas, el uso de diferentes técnicas de reproducción asistida (TRA), etc. Se dispone todavía de una casuística muy escasa, que no hace prudente presentar un tipo de tratamiento de este implante como el óptimo.

En cuanto al problema de la reinscripción de las células malignas, en 1996 Shaw y cols., en un trabajo en el modelo experimental, sembró algunas dudas sobre la seguridad del autotrasplante de ovario en pacientes con antecedentes de enfermedad oncológica. Se plantean la posibilidad de reintroducir la enfermedad en

una paciente teóricamente curada, al insertar un tejido que no ha recibido ningún tipo de terapia citotóxica. Naturalmente, se deberá ser muy cuidadoso y considerar caso a caso todas las situaciones. Aportamos a continuación una serie de hechos y medidas a tener en cuenta al valorar esta cuestión:

1. Atención especial tendrá el estudio de la *historia natural del tumor* al que nos enfrentamos. Si un tumor determinado no cursa con metástasis ováricas, no parece razonable que en estos casos lo consideremos un inconveniente. En este sentido, es definitivo el trabajo de Meirou y cols., quien en pacientes afectas de enfermedad de Hodgkin, en una serie de más de cincuenta casos, realiza una biopsia de los ovarios antes de iniciar ningún tipo de quimioterapia, evidenciando la ausencia de células de Reed-Stenberg en todos los casos. El riesgo de metástasis ováricas en mujeres jóvenes de tumores tales como el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, tumor de Wilm's y sarcoma de Ewing es muy bajo. No es la misma situación en otros casos de cánceres hematológicos como las leucemias y el linfoma de Burkitt y algunos casos de tumores sólidos en estadio avanzado de mama y colon. En el neuroblastoma se han demostrado metástasis ováricas en el 25-50% de las autopsias realizadas. El cáncer de mama tiene un riesgo medio-bajo de afectar al ovario en estadios iniciales. En ausencia de clínica y de evidencia radiológica de metástasis, la probabilidad de que esté afectado el ovario es extremadamente baja. El carcinoma de mama lobulillar infiltrante es el tumor mamario que con más frecuen-

- cia produce metástasis en el ovario (el 15% de todos los cánceres de mama), pero este tumor es propio de la mujer menopáusica y la aparición de metástasis ováricas es más frecuente en los estadios avanzados de la enfermedad. La tabla II recoge una clasificación de tipos de cáncer de acuerdo con el riesgo de metástasis ovárica propuesta por Sonmezer y Oktay.
2. Por otro lado, ya hemos comentado en el capítulo anterior que es preceptivo el *examen histológico de un fragmento del tejido ovárico*, cuyo dictamen, ya en el consentimiento informado reflejará que se acepta como representativo del resto de tejido criopreservado. Algunos grupos lo realizan a partir de una muestra del tejido cuando se descongela para su inserción. Nosotros remitimos un fragmento que engloba todo el hilio del ovario extraído, ya que nos parece que puede ser la zona en la que más valor tenga un dictamen de “ausencia de células malignas”, inmediatamente tras extracción, al mismo tiempo que el resto del tejido se criopreserva. El dictamen, sea cual fuere, condicionará su uso, si al cabo de unos años requerimos el tejido.

3. Otros métodos a nuestra disposición pueden facilitarnos la detección de la enfermedad mínima residual en tejido ovárico criopreservado: *la inmunohistoquímica, citometría de flujo, las técnicas de genética molecular* tales como la *reacción en cadena reversa de la polimerasa (PCR), la hibridación in situ con fluorescencia (FISH), el estudio de ploidía, etc.*
4. Pero, si a pesar de profundizar en el estudio del comportamiento del tumor que nos afecta, se mantiene una duda formal, deberemos considerar otras posibilidades hoy en estudio, pero que en un futuro podrían ser realidades. Estas podrían consistir en el trasplante de folículos aislados, la maduración folicular in vitro, el xenotrasplante y quizás alguna más que todavía no haya sido suficientemente considerada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Preservación de la fertilidad en la paciente oncológica. Editorial Glosa S.A. Barcelona 2009 (ISBN: 978-84-7429-410-1) (D.L.:B-52.327-2008).

DIU inerte y medicado

J. Herrero

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS NO MEDICADOS

El dispositivo intrauterino (DIU), es un anticonceptivo seguro (Índice Pearl 0,5-1%) y eficaz de efecto duradero. Los DIU modernos pueden usarse durante muchos años –hasta 10 años del DIU portador de cobre TCU-380A, y hasta 5 años en el caso del Multiload-375 portador de cobre. La eficacia de los dispositivos intrauterinos no depende del cumplimiento de la paciente, lo que supone una ventaja con respecto de los anticonceptivos hormonales orales.

Tipos de DIU no medicados de cobre

Gyne T: tiene forma de T, con reservorio de cobre en los brazos horizontales y en la zona central.

Multiload 375: Tiene forma de ancla para mayor adherencia a la cavidad uterina. Se consigue una menor tasa de expulsión

GyneFIX: Es un hilo con 6 aros de cobre que se inserta directamente a la pared del útero. Requiere un entrenamiento específico. Trata de reducir los inconvenientes de los otros dius de cobre: expulsión, sangrado y dolor

Indicaciones

Las indicaciones del DIU de cobre son:

- Deseo de la paciente.
- Como alternativa a la esterilización.
- Mala tolerancia/contraindicación a los anticonceptivos orales.

- Intercepción postcoital (hasta 5 días después del coito no protegido).

Mecanismo de acción

Los dispositivos intrauterinos no medicados evitan fecundación más que la implantación. La presencia de un cuerpo extraño en el útero, como un DIU, produce cambios anatómicos y bioquímicos que parecen ser tóxicos para los espermatozoides. Cuando hay un cuerpo extraño en el útero, el endometrio reacciona liberando glóbulos blancos, enzimas y prostaglandinas; y al parecer estas reacciones del endometrio impiden que los espermatozoides lleguen a las trompas de Falopio. Además, los DIU que tienen cobre liberan iones de cobre en el útero, lo cual aumenta el efecto espermicida.

Contraindicaciones

- Malformaciones uterinas.
- Miomas.
- Hemorragias uterinas no filiadas.
- Hipermenorreas.
- Infecciones genitales agudas.

DISPOSITIVO INTRAUTERINO DE LEVONORGESTREL

La aparición en 1990 en Finlandia el dispositivo intrauterino de Levonorgestrel produjo una revolución en la anticoncepción moderna

Ventajas y desventajas de la utilización de los dispositivos intrauterinos de cobre en comparación con mirena

Eficacia

Los dispositivos intrauterinos son de muy fácil uso y eficaces. Sin embargo la liberación de 20 µg diarios de Levonorgestrel de Mirena provoca una atrofia de endometrio que le diferencia de los dispositivos intrauterinos clásicos, dando lugar a los siguientes efectos que mejoran su efectividad:

- Reduce la proliferación endometrial.
- Crea condiciones especiales dentro del útero que inhiben la motilidad de los espermatozoides.
- Espesa el moco cervical dificultando el paso de los espermatozoides.

Esto hace que Mirena tenga una eficacia superior a los dispositivos intrauterinos de Cobre. La tasa acumulativa de embarazos de Mirena al cabo de 5 años es de 0,5% frente al 5,9% de Nova-T (Andersson et al 1994). El Índice de Pearl de Mirena es 0,09 y el de Nova T 1,26. Además la eficacia de Mirena se mantiene en todos los grupos de edad. En usuarias de Nova T la eficacia se reduce en el grupo de menos de 30 años (Luukkainen T y Toivonen 1995). También la incidencia de embarazos ectópicos es menor con los dispositivos intrauterinos de Levonorgestrel en comparación con los dispositivos de cobre: la tasa de embarazos ectópicos por cada 100 mujeres/año en las usuarias de Mirena es 0,02 y la de Nova-T 0,25 (Andersson et al 1994).

Efectos secundarios beneficiosos debidos al Levonorgestrel de Mirena

Los dispositivos intrauterinos clásicos de cobre producen un efecto local a nivel endometrial muy importante que ocasiona hipermenorrea, metrorragia y dismenorrea. Estas alteraciones a menudo llevan al abandono de este tipo de anticoncepción. Sin embargo en el caso de Mirena la liberación de Levonorgestrel no solo no produce hipermenorrea o metrorragia sino que disminuye la cantidad de sangrado menstrual. Esto es debido a una supresión uniforme de la proliferación endometrial apareciendo un epitelio endometrial delgado, con decidualización del estroma. Esta supresión se evidencia a los 3 meses de la inserción. Asimismo se produce una disminución de los receptores estrogé-

nicos endometriales con la consiguiente pérdida de capacidad endometrial para responder al estradiol (Pakarinen, 1995). También se produce un aumento de la apoptosis en las glándulas endometriales y en el estroma (maruo et al 2001).

Desde el punto de vista molecular se han observado los siguientes efectos:

- Un aumento en la expresión del antígeno FAS y un descenso en la expresión de la proteína Bcl-2 que podría producir una atrofia de endometrio (maruo et al 2001).
- El estímulo continuo del LNG induce un aumento en la síntesis del IGF1-BP y una menor disponibilidad de IGF1 (Suvanto-Luukkonen, 1995). La IGF1 induce proliferación celular del endometrio (Giudice, 1994).

Clínicamente levonorgestrel nos producirá los siguientes efectos:

- En los primeros meses tras la inserción de Mirena se produce un aumento de los días de sangrado (días de menstruación y manchado) (Andersson et al 1994). Después de los tres primeros meses de uso, la pérdida de sangre menstrual y el número de días de sangrado disminuyen (Nilsson et al 1983; Scholten 1989).
- La disminución del sangrado produce un aumento de los niveles séricos de hemoglobina y ferritina (Sturridge et al 1996).
- Se produce la aparición de oligomenorrea y de amenorrea hasta en un 17 % de los casos en el primer año (Andersson et al 1994) y hasta un 30% al cabo de 2 años (Sivin y Stern 1994). Sin embargo el hecho de la ausencia de menstruación de regla de forma total o parcial no es percibido necesariamente como un hecho negativo por las mujeres. Backman et al (2000) en un estudio realizado entre más de 17.000 usuarias de Mirena encontraron, que las mayores tasas de continuidad en el uso se daban precisamente entre aquellas usuarias que presentaban oligomenorrea o amenorrea
- En mujeres perimenopáusicas produce una protección del endometrio además de actuar como anticonceptivo. Mirena también puede ser usado en la terapia hormonal sustitutiva estrogénica para evitar la hiperplasia endometrial
- Los dispositivos de Levonorgestrel resulta efectivo en el tratamiento de hiperplasias simples y com-

plejas sin atipías por la atrofia de endometrio que produce (Perino et al 1987).

Otros efectos secundarios beneficiosos de Mirena

- Mirena produce una mejoría de la dismenorrea (Sturridge et al 1996).
- En algunos estudios se ha encontrado una menor incidencia de enfermedades inflamatorias pélvicas que con el uso de dispositivos intrauterinos de cobre. Andersson et al (1994) encontraron que la tasa de abandono al cabo de 5 años a causa de enfermedades inflamatorias pélvicas en usuarias de Mirena fue de 0,8% y de un 2,2% en las usuarias de Nova T ($p < 0,001$)

Efectos secundarios no beneficiosos de Mirena en comparación con los dispositivos intrauterinos de cobre

El porcentaje de mujeres en las que no se observa la aparición de efectos secundarios subjetivos es significativamente menor con Mirena que con otros dispositivos intrauterinos: el 84,9% de las usuarias de Mirena y el 74,1% de las usuarias de Nova T no presentaban efectos secundarios al cabo de 60 meses (Andersson et al 1994). No existen diferencias significativas en cuanto a ganancia de peso, dolor de cabeza, acné, mastalgia o dolores abdominales. Solo las alteraciones del ciclo menstrual como la oligomenorrea y la amenorrea apareció estadísticamente más frecuente en el grupo de usuarias de Mirena. Sin embargo las usuarias de Mirena con oligomenorrea tienen unas tasas de continuidad en el uso más alta

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUD's during five years of use: A randomized comparative trial. *Contraception* 1994;49(1):56-72.
2. Backman T, Huhtala S, Blom T, Luoto R, Rauramo I, Koskenvuo M. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000; 107:335-339.
3. Herrero J. The situation of the family planning in Europe: final results. EGGO-I Symposium. World congress of perinatal medicine. 9/2001 Barcelona.
4. Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception* 1995 Nov;52(5):269-76. Review.
5. Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod* 2001 Oct;16(10):2103-8.
6. Nilsson CG, Allonen H, Diaz J, Luukkainen T. Two years' experience with two levonorgestrel-releasing intrauterine devices and one copper-releasing intrauterine device: a randomized comparative performance study. *Fertil Steril* 1983 Feb;39(2):187-92.
7. Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lahteenmaki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod.* 1995 Sep;10(9):2390-4.
8. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices" Perino A, Quartararo P, Catinella E, Genova G, Cittadini E. *Acta Eur Fertil.* 1987 Mar-Apr;18(2):137-40. A. Perino & Col. 1987 Acta Europaea Fertilitatis
9. Scholten PC The Levonorgestrel IUD: clinical performance and impact on menstruation. OMI. 1989.
10. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCU 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. International Committee for Contraception Research (ICCR). *Fertil Steril* 1994 Jan;61(1):70-7.
11. Sturridge F, Guillebaud J. A risk-benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Drug Saf* 1996 Dec;15(6):430-40. Review.
12. Suvanto-Luukkonen E, Sundstrom H, Penttinen J, Kaupila A, Rutanen EM. Insulin-like growth factor-binding protein-1: a biochemical marker of endometrial response to progestin during hormone replacement therapy. *Maturitas* 1995 Nov;22(3):255-62.

Enfoque actual de la endometriosis. Introducción y planteamiento

M.J. Sáiz

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad caracterizada por la presencia de tejido endometrial fuera del útero, induciendo una reacción inflamatoria crónica en los tejidos vecinos. Se observa sobre todo, en mujeres de edad fértil y en cualquier raza o grupo social, con una prevalencia estimada próxima el 10%, que asciende al 50% en mujeres adolescentes con dolor pélvico crónico. Muchas mujeres son sintomáticas, siendo el dolor pélvico el síntoma predominante, que puede llegar a ser invalidante, pero sorprendentemente, otras mujeres pueden no tener síntomas. La enfermedad se diagnostica mediante la observación laparoscópica de las lesiones confirmándose con el análisis histológico. El tratamiento debe ser individualizado, bien médico, quirúrgico, o combinado, valorando el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de la mujer. Es importante, tras una información exhaustiva, implicar a la mujer en la toma de decisiones.

Objetivo. Ofrecer los residentes de ginecología, información actual sobre el tratamiento de la endometriosis, basada en las recomendaciones y evidencias de la última guía de práctica clínica elaborada por la ESHRE (Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología), que finalizó su puesta al día el 30 de Junio del 2007.

Método. La guía de práctica clínica la elabora un grupo de expertos europeos en medicina basada en la evidencia y en endometriosis, revisando todos los trabajos existentes desde 1966 hasta 2007, referenciados en Cochrane, Medline y PubMed, básicamente, sobre endometriosis. Consultaron al grupo de interés especial de la ESHRE para endometriosis y endometrio. Su tra-

bajo, coordinado este año por Andrew Prentice y finalizado el 30 de Junio del 2007, ha estado expuesto en la web de la ESHRE para añadir comentarios, antes de ser ratificado por el comité ejecutivo de la ESHRE. Siguiendo este estricto protocolo, la guía de práctica clínica es revisada y corregida anualmente.

Recomendaciones

- Niveles de evidencia. Los niveles de evidencia han sido editados utilizando los siguientes criterios (aplicados a los estudios y trabajos):
 - 1a: RCTs (trials randomizados y controlados. Son revisiones y meta-análisis).
 - 1b: al menos, 1 estudio RCTs.
 - 2a: al menos 1 estudio controlado, bien diseñado, no randomizado.
 - 2b: al menos 1 estudio controlado, bien diseñado, casi experimental.
 - 3: bien diseñado, no experimental, descriptivos, comparativos, casos aislados.
 - 4: informes de comités de expertos, opiniones, experiencia de autoridades.
- Grados de Recomendaciones:
 - A: Requiere al menos 1 RCT (serían los niveles 1a y 1b).
 - B: Requiere estudios bien controlados pero no RCT (serían los niveles 2a, 2b, y 3).
 - C: Requiere informes de expertos, opiniones, experiencias (sería el nivel 4).
 - GPP: basada en la experiencia clínica del grupo que diseña la guía de práctica clínica (sería la opinión del autor).

PUNTOS DEBILES Y FUERTES

Los puntos débiles se encuentran en:

- Ausencia de una clasificación aceptada por todo el mundo (aunque la propuesta por la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) es la más utilizada).
- Escasez de estudios prospectivos.
- Pautas muy variables de tratamiento.

Los puntos fuertes se encuentran en:

- Amplia elección de tratamientos médicos.
- Amplia elección de tratamientos quirúrgicos.
- Disponibilidad de guías de actuación clínica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de esta enfermedad es médico-quirúrgico. La cirugía va dirigida a eliminar de la forma más completa posible todas las lesiones que se observen, con coagulación o escisión de todas las lesiones peritoneales visibles, quistes ováricos, áreas de endometriosis profunda y adherencias asociadas, junto con la restauración en lo posible de la anatomía normal.

El tratamiento médico y/o hormonal de la endometriosis va dirigido a suprimir el dolor y la producción estrogénica, induciendo atrofia del endometrio ectópico.

Tratamientos hormonales más utilizados

1. Progestágenos: acetato de medroxiprogesterona (AMP), dihidrogestrona (DHG), desogestrel, DIU de levonorgestrel (LNG-DIU), preparados depot de AMP.
2. Contraceptivos orales combinados (COC) en administración continua (30-35 mcg de EE, inducen amenorrea). En pauta cíclica se ha publicado recientemente un trabajo que muestra una gran mejoría de la dismenorrea comparando 35 mcg de EE + 1 mg de noretisterona con placebo en endometriosis (Davis, et al., 2007).
3. Gestrinona: 19-norderivado.
4. Danazol: suprime la secreción de GnRH y de gonadotropinas. A dosis de 600-800 mg/día vía oral, tiene importantes efectos adversos. Trabajos recientes sugieren que puede ser útil por vía vaginal a bajas dosis (Razzi, et al., 2007).

5. Inhibidores de la aromatasas: son prometedores asociados a otros fármacos supresores de la función ovárica (Remorgida, et al., 2007).
6. SERMs: moduladores selectivos de los receptores de progesterona, terapias anti-angiogénicas, antagonistas de la progesterona.
7. Análogos de la GnRH: su acción continua y no pulsátil sobre los receptores hipofisarios de la GnRH, disminuye la actividad gonadotrófica (down-regulation hipofisaria), induciendo una supresión de la estereoidogénesis ovárica de forma reversible (hipogonadismo hipogonadotropo). Diversos análogos se han utilizado en endometriosis: leuprorelina, busserelina, nafarelina, histrelina, goserelina y triptorelina, tanto por vía IM, subcutánea o intranasal. Su principal efecto adverso es el derivado del hipoponadismo: sofocaciones, sequedad vaginal, disminución de la libido, y pérdida de densidad mineral ósea. Estos efectos suelen mejorarse e incluso resolverse con el empleo de la terapia "add-back" (Lopez Lopez E et al, 2009). Las pautas add-back que han demostrado ser eficaces son:
 - Progestágenos a dosis altas: acetato de noretisterona y noretindrona (2,5-5 mg/día), o medroxiprogesterona 100 mg/día).
 - Combinación de estrógenos/progestágenos a dosis bajas: ECE 0,625 mg/día/AMP 5 mg/día ó parches de estradiol de 25 ug con AMP 2.5 mg/día.

Tratamiento empírico del dolor sin diagnóstico definitivo de endometriosis

Se puede iniciar con analgésicos (paracetamol/AINEs), seguido de progestágenos y contraceptivos orales combinados (COC). El análogo del GnRH puede estar indicado pero hay que considerar los costos y los probables efectos adversos sobre todo a nivel óseo (GPP).

Olive DL, publica en N Engl J Med., 2008, un caso de una mujer de 36 años que acude con dolor pélvico de larga evolución, dismenorrea y dispareunia. Previamente se había tratado con COC y medroxiprogesterona por una sospecha clínica de endometriosis. Al no mejorar del dolor, se recomendó el tratamiento con análogos del GnRH acompañados de add-back con acetato de noretindrona (2,5-5 mg/día, como tratamiento empírico de la endometriosis. El autor recomienda

el análogo una vez excluidas otras causas de dolor pélvico, durante un mínimo de 6 meses. Si el dolor persistiese, estaría indicado el abordaje diagnóstico-terapéutico laparoscópico.

Se ha consensuado poder utilizar danazol, progestágenos y análogos como segunda línea terapéutica, tras los analgésicos en pacientes en las que se sospecha endometriosis por el dolor pélvico crónico, sin necesidad de realizar confirmación laparoscópica (Gambone, et al., 2002). Pero este documento consensuado no se apoya en evidencias por lo que precisamos de estudios RCT comparativos entre tratamiento médico vs cirugía laparoscópica, como segunda línea de abordaje de la endometriosis, cuando la primera línea fracasó.

La supresión ovárica, como mínimo durante 6 meses, reduce el dolor asociado a endometriosis. Todos los tratamientos médicos son igualmente efectivos. (Prentice, et al., 1999; Selak, et al., 2007; Davis, et al., 2007).

Tratamiento del dolor con enfermedad endometriosa confirmada

A. AINEs

No hay evidencias concluyentes que indique si los AINEs (especialmente naproxeno) son efectivos en mejorar el dolor causado por endometriosis (A, 1 a).

B. Tratamiento hormonal

- La supresión ovárica durante 6 meses reduce el dolor. Los fármacos estudiados (COC, danazol, gestrinona, AMP y análogos) son igualmente efectivos. Difieren en su costo y en sus potenciales efectos adversos (A, 1 a).
- El levonorgestrel intrauterino (LNG-DIU) mejora el dolor asociado a endometriosis (A, 1 a). Son escasas las evidencias de que disponemos actualmente (2 RCT y 3 estudios prospectivos observacionales) (Petta, et al., 2005; Lockhat, et al., 2005; Gomes, et al., 2007).
- Análogos del GnRH. El tratamiento durante 3 meses con análogos es tan efectivo como 6 meses en términos de alivio del dolor (A, 1 b).

El tratamiento durante 2 o más años con terapia “add-back” (E/P) asociada a los análogos, es eficaz para mejorar el dolor y proteger la densidad mineral

ósea; los progestágenos solos no protegen adecuadamente la densidad ósea. Por otra parte, máximo cuidado en mujeres jóvenes que aún no han alcanzado su máxima mineralización. (A, 1 a).

C. Tratamiento quirúrgico

La práctica ideal es diagnosticar laparoscópicamente la endometriosis y a la vez abordarla quirúrgicamente, dependiendo de la gravedad y extensión de la enfermedad con que nos encontremos y siempre con el consentimiento informado aceptado (GPP).

El dolor se reduce si se extirpan todas las lesiones visibles en la enfermedad severa (GPP).

El dolor de la endometriosis asociada se puede reducir mediante la eliminación de las lesiones severas y la infiltración profunda. Si se realiza una histerectomía, todo el tejido del endometrio visible debe retirarse al mismo tiempo (Lefebvre et al., 2002). La salpingo-ooforectomía bilateral puede aliviar el dolor y tener menor posibilidad de una futura cirugía (Namnoum et al., 1995) (GPP).

C.1. Tratamiento pre-quirúrgico

La terapia hormonal previa a la cirugía mejora los índices de la clasificación de la ASRM (disminuye la vascularización pélvica, disminuye la hemorragia intraoperatoria así como el tamaño de los implantes y la zona reseca), pero no existen evidencias suficientes de mejoría en el dolor (Yap, et al., 2004) (A, 1 a).

C.2. Tratamiento post-quirúrgico

Comparando cirugía sola vs cirugía mas placebo, el tratamiento hormonal postquirúrgico, no produce una significativa mejoría en las recidivas del dolor a los 12-24 meses tras la cirugía, y no tiene efecto sobre la enfermedad recurrente. (Yap, et al., 2004). Pero esta revisión Cochrane se basa únicamente en 2 estudios de tratamientos con análogos durante 6 meses tras la cirugía.

Por otra parte, Starczewski, et al, 2009, matizan que mientras el tratamiento hormonal prequirúrgico claramente no mejora el dolor, el postquirúrgico (danazol y análogos) es controvertido. Sugieren que en casos leves (estadios I-II) no se utilice tratamiento médico alguno, pero ante casos graves (estadios III-IV), los mejores resultados se alcanzan con tratamiento hormonal (danazol o análogos) postquirúrgico. Desapa-

recen residuos de implantes imposibles de eliminar con la cirugía. Se trata la “enfermedad microscópica.” El tratamiento con contraceptivos combinados no es efectivo. Los datos que disponemos hoy día son insuficientes. No hay estudios RCT en este grupo de pacientes con endometriosis.

Tratamiento de la endometriosis asociada a esterilidad con enfermedad confirmada

A. Tratamiento hormonal

La supresión de la función ovárica no mejora la fertilidad en endometriosis leves. No existen trabajos que lo valoren en casos severos (A, 1 a) (Hughes, et al., 2007).

B. Tratamiento quirúrgico

La exéresis y destrucción de lesiones mas adhesiolisis mejora la fertilidad en casos leves, comparando con no hacer nada (solo Laparoscopia diagnóstica). (A, 1 a).

No existen RCTs o meta-análisis que sean capaces de contestar la pregunta de si la cirugía en endometriosis moderadas o severas, mejora la tasa de embarazo (B, 3).

La quistectomía laparoscópica en endometriomas de > 4 cm de diámetro, mejora la fertilidad, comparada con drenaje y coagulación de la cápsula. La coagulación o vaporización láser sin exéresis de la pseudocápsula, se asocia con un significativo incremento de quistes recidivantes (A, 1 b)

C. Tratamiento postquirúrgico

El tratamiento hormonal tras la cirugía no afecta a la tasa de embarazo (A, 1 a).

D. Reproducción asistida

- La inseminación intrauterina (IUI) con estimulación ovárica mejora la fertilidad en endometriosis leves (A, 1 b).
- La fertilización in vitro (FIV) está indicada cuando la función tubárica está comprometida, si existe causa masculina y/o si otros tratamientos previos han fracasado (B, 2 b).
- La tasa de embarazo tras FIV en endometriosis es inferior a la de FIV en patología tubárica (A, 1 a). La recomendación anterior se basa en una revisión

sistemática, pero el grupo de trabajo observó que la endometriosis no afecta negativamente a las tasas de embarazo en algunas grandes bases de datos (por ejemplo SART y la HFEA) (Templeton et al., 1996).

- El tratamiento con análogos 3-6 meses antes de la FIV (protocolo ultralargo) puede aumentar hasta 4 veces la probabilidad de conseguir embarazo clínico. Pero los autores de la revisión enfatizan de que esta recomendación se basa en un único estudio (Sallam, et al., 2006), recomendando la necesidad de realizar mas estudios. (A, 1 b).
- Rickes, et al., 2002, en un estudio prospectivo randomizado observó en pacientes endometriosis estadio III-IV, que habían recibido 5-6 meses de análogos (protocolo ultralargo), un grado acumulativo de embarazo tras realizar 3 ciclos de FIV del 82%, comparado con un 40% en pacientes que habían realizado 3 ciclos con el clásico protocolo largo.
- El riesgo de recurrencia no es razón para no realizar la fecundación in vitro después de la cirugía de la endometriosis estadio III o IV, ya que las tasas de recurrencia acumulada de endometriosis no se incrementan después de hiperestimulación ovárica para la FIV (D'Hooghe et al., 2006).
- Comparando análogos agonistas con antagonistas, en FIV/ICSI, en casos leves-moderados, la hiperestimulación ovárica es igual de efectiva con un similar grado de implantación y de embarazo clínico, pero con análogos agonistas se obtienen más ovocitos MII y embriones (Pabuccu, et al., 2007) (B, 1 b).
- La quistectomía laparoscópica en pacientes con endometriomas unilaterales entre 3 y 6 cms antes de FIV, puede disminuir la reserva ovárica sin mejorar el éxito en cuanto a conseguir embarazo (Demirel, et al., 2006) (A, 1 b).
- La quistectomía laparoscópica de ovario se recomienda si los endometriomas ováricos > 4 cm de diámetro, está presente para confirmar el diagnóstico histológico, reducir el riesgo de infección y mejorar el acceso a los folículos y posiblemente mejorar la respuesta del ovario. La mujer debe recibir asesoramiento sobre los riesgos de la reducción de la función ovárica después de la cirugía y la pérdida de decisión debe ser reconsiderado si ha tenido cirugía ovárica previa (GPP).

E. Endometriosis extragenital

La endometriosis puede aparecer en cualquier tejido del cuerpo humano. El tratamiento de elección consiste en la exéresis de la totalidad de la lesión, si ello es posible. Cuando no fuera así, está indicado el tratamiento hormonal a largo plazo, guiándonos por los mismos principios que hemos comentado anteriormente en la endometriosis pélvica (Yubanyik y Comité, 1997; Nisolle, et al., 2007).

F. Endometriosis en adolescentes

Si tras utilizar analgésicos y COC, el dolor pélvico persiste, están indicados los análogos del GnRH en adolescentes mayores de 17 años, vigilando estrechamente la masa ósea. (C, 4). (ACOG, Comité de Opinión, 2005).

Laufer, et al, han publicado en el 2008, una optimización del tratamiento de la endometriosis en adolescentes. Advierten que la cirugía en endometriosis es más citoreductora que curativa, y que el tratamiento médico postquirúrgico debe tenerse presente, sobre todo en enfermedad avanzada. La supresión menstrual con COC continuos puede constituir el abordaje inicial para muchas adolescentes con endometriosis. Pero, si el dolor persiste y no hay mejoría, los análogos mas "add-back", pueden ser eficaces, siempre controlando la masa ósea con densitometrías, ya que en muchas jóvenes, el proceso de mineralización ósea no ha finalizado en la adolescencia. Sus recientes resultados clínicos indican que muchas jóvenes tratadas con análogos y "add-back" (bien con acetato de noretindrona o estrógenos + noretisterona), tienen una densidad ósea normal. Sugieren que la terapia "add-back" previene la pérdida de masa ósea en jóvenes, sin afectar negativamente el efecto primario terapéutico de los análogos. Recomiendan que la densidad mineral ósea debe ser vigilada con regularidad tras la interrupción del análogo, y como mínimo cada 2 años, si la joven tiene 17 años. También sugieren añadir suplementos de calcio y vitamina D. (Divasta y Laufer, 2007).

sin diagnóstico definitivo. Sus potenciales efectos adversos mejoran notablemente asociando terapia "add-back" estro-progestágena.

2. Cualquier tratamiento médico hormonal aplicado durante 3-6 meses es efectivo para mejorar el dolor pélvico en endometriosis confirmada.
3. La terapia "add-back" permite utilizar los análogos durante periodos prolongados (2 años o incluso más), mejorando el dolor, retrasando la aparición de recidivas y protegiendo la densidad mineral ósea, sobre todo en adolescentes.
4. La terapia con análogos previa a la cirugía en mujeres con dolor pélvico, disminuye el tamaño y número de lesiones, pero no disponemos de datos suficientes que evidencien mejoría del dolor.
5. Indicar tratamiento hormonal tras la cirugía en casos de dolor pélvico crónico, es controvertido. Se precisan mas estudios de categoría RCT (randomizados y controlados).
6. En casos de endometriosis leves y esterilidad, el tratamiento hormonal no es efectivo para mejorar la fertilidad. El tratamiento quirúrgico es el indicado (exéresis de lesiones, quistectomías laparoscópicas y liberación de adherencias).
7. El tratamiento post-operatorio con danazol o análogos no mejora la fertilidad en pacientes estériles.
8. El protocolo ultralargo en pacientes estériles (3-6 meses previos a un ciclo de fertilización in vitro), aumenta significativamente la probabilidad de conseguir embarazo clínico, sobre todo en endometriosis graves (estadios III-IV).
9. Las localizaciones extragenitales de endometriosis, pueden beneficiarse del tratamiento a largo plazo con análogos del GnRH y terapia "add-back".
10. En casos de jóvenes adolescentes (17-20 años) con dolor pélvico crónico y endometriosis, que no mejoran con analgésicos y/o COC, el tratamiento con análogos mas "add-back", está indicado, pero con una estrecha vigilancia densitométrica de su masa ósea.

CONCLUSIONES

1. Los análogos del GnRH son eficaces como segunda línea terapéutica (tras analgésicos y COC) en el tratamiento empírico del dolor pélvico crónico

BIBLIOGRAFÍA

1. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril* 2006 May;85(5):1307-18 (Pubmed ID: 16647373).

2. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019. pub2. Abstract.
3. Divasta AD, Laufer MR, Gordon CM. Bone density in adolescents treated with a GnRH agonist and add-back therapy for endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20(5):293-7.
4. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA. Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002;78:961-972. Pubmed ID: 12413979.
5. Gomes MK, et al (2007). The levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometriosis staging. *Fertile Steril* 2007;87(5):1231-34.
6. Hoshiai H, Terakawa N. Introduction. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66(suppl 1):1-2.
7. Hughes E, Fedorkow D, Collins J and Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis (Cochrane Review). *Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. Num: CD000155. DOI: 10.1002/14651858.CD000155.pub2. Abstract.
8. Laufer MR. Current approaches to optimising the treatment of endometriosis in Adolescents. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66(suppl.1): 19-27.
9. Lockhat FB, Emembolu JO, and Konje JC (2004) The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004;19:179-184. Punmed ID: 14688179.
10. Lockhat FB, Emembolu JO, and Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20: 789-793. Pubmed ID: 15608040.
11. Lopez Lopes E, Lopez Martínez C (2009). Actualización en el tratamiento de la endometriosis con Análogos de la GnRH.
12. Lubianca JN, Gordon CM, Laufer MR. Add-back" therapy for endometriosis in adolescents. *J Reprod Med* 1998 Mar;43(3):164-72. Pubmed ID: 9564639.
13. Olive DL. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Endometriosis. *N Engl J Med* 2008;359:1136-42.
14. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, and Bahamondes L. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1993-1998. Pubmed ID: 15790607
15. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck WS, Farquhar C and Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 2. Art.No.: CD000346. DOI: 10.1002/14651858.CD000346.
16. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Jul 18:CD000346
17. Razzi S, Luisi S, Ferretti C, Calonaci F, Gabbanini M, Mazzini M, Petraglia F (2006) Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 Sep 8; [Epub ahead of print] Pubmed ID: 16963174.
18. Razzi S, et al. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2007;88(4):789-94.
19. Remorgida V, et al. Letrozole and desogestrel-only contraceptive pill for the treatment of satge IV endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47(3):222-25.
20. Rickes D, Nickel I, Kropf S and Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78: 757-762. Pubmed ID: 12372452
21. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, and Breeze A (2003) Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD001297. DOI: 10.1002/14651858.CD001297. Abstract
22. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A (2006) Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004635. DOI: 10.1002/14651858.CD004635. pub2. Abstract.
23. Selak V, Farquhar C, Prentice A and Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD000068. DOI: 10.1002/14651858.CD000068.pub2.

24. Starczewski A, Brodowska A, Brodowski J. Pharmacotherapy for pelvic endometriosis in women. *Pol Merkur Lekarski* 2009;26(153):231-3.
25. Varma R, Sinha D, and Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)-A systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; Pubmed ID: 16325993.
26. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C and Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106: 672-677. Pubmed ID:10428523.
27. Yap C, Furness S, and Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD003678. DOI: 10.1002/14651858. CD003678. pub2. Abstract.

Menopausia: concepto, fisiopatología y sintomatología

M. Manubens Grau

DEFINICIÓN

Por menopausia entendemos el cese permanente de la menstruación. Es un diagnóstico retrospectivo, hablamos de menopausia cuando ha transcurrido un año desde la última regla y sin haber tenido ningún sangrado menstrual.

Suele producirse por término medio a los 50 años y está ligado al número de ovocitos del ovario.

Según la edad en que se presente puede ser:

- Menopausia precoz. La que ocurre antes de los 45 años y la diferenciamos del “fallo ovárico precoz” que es el que se produce en una mujer menor de 40 años, puede ser pasajero o no.
- Menopausia tardía. La que tiene lugar después de los 55 años.

El origen de la menopausia radica en el agotamiento folicular de los ovarios y los factores que pueden influir en su presentación, tanto a nivel individual como colectivo, son múltiples, pero no unánimemente aceptados por todos los que se dedican al estudio de la menopausia (Tabla I).

La menopausia precoz ha de vincularse a un déficit de la dotación germinal ovárica o a una pérdida mayor de esta dotación, pero también puede ser causada por cirugía o por mecanismos destructores de células germinales: radioterapia, quimioterapia (Tabla II).

TIPOS DE MENOPAUSIA

Según su presentación la menopausia puede ser: natural, la que ocurre de forma gradual y progresiva

por el normal envejecimiento del ovario, y artificial, la provocada por la castración quirúrgica (extirpación de los ovarios con o sin histerectomía), o por mecanismos destructores de las células germinales como son las radiaciones y la quimioterapia.

DIFERENCIA ENTRE MENOPAUSIA Y CLIMATERIO

Menopausia es el momento en que cesa la menstruación de manera definitiva. Representa el fin de la etapa fértil de la mujer y queda englobado dentro de la perimenopausia.

El climaterio es un período amplio en la vida de la mujer en el que se produce el paso progresivo del estado reproductivo o período fértil de la vida al no reproductivo como consecuencia del agotamiento folicular, y en el que distinguimos:

- Perimenopausia. Es el período en meses o años que precede a la menopausia. Suele ir acompañado de alteraciones del ciclo tanto en lo que se refiere a la cantidad de la pérdida como a la frecuencia de presentación, pudiendo ser muy próximas entre sí, muy separadas o bien presentarse de forma anárquica.
- Menopausia. Cese definitivo de la menstruación. Es un signo del climaterio.
- Postmenopausia. Período que sigue a la menopausia. En esta fase aparecen las complicaciones y los síntomas por la falta de hormonas (estrógenos) que irán instaurándose de forma lenta y progresiva con el paso de los años.

TABLA I FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MENOPAUSIA

- Herencia
- Edad de la menarquia
- Paridad
- Anticonceptivos orales
- Nivel de vida
- Raza
- Clima
- Obesidad y talla
- Inductores de la ovulación
- Tabaco
- Alcohol
- Causas ginecológicas
- Enfermedades generales
- Cirugía
- Radioterapia
- Quimioterapia

TABLA II CAUSAS MÁS FRECUENTES DE MENOPAUSIA PRECOZ

- Genéticas
 - Síndrome triple XXX
 - Deleciones del cromosoma X
 - Síndrome de Turner
 - Mosaicos
 - Isocromosoma X
- Hereditarias
 - Alteraciones genéticas no demostrables
- Inmunológica
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Artritis reumatoidea
 - Miastenia
 - Anemia hemolítica autoinmune
 - Alteraciones tiroideas
 - Enfermedad de Addison
- Agentes destructores de células germinales
 - Radiaciones
 - Quimioterapia
 - Infecciones
- Cirugía ovárica
- Alteraciones metabólicas
- Idiopática

FISIOPATOLOGÍA

Cambios endocrinos

Al igual que el resto de cambios fisiológicos, el “agotamiento ovárico”, causante de la menopausia, va produciéndose de forma lenta y progresiva ya programado desde el nacimiento.

Si la menarquía representa el inicio de la vida reproductiva, con todas sus consecuencias, la menopausia representará el fin de la misma. El ovario es una glándula con doble función:

- Endocrina, porque produce hormonas (estrógenos, progesterona y en menor cantidad andrógenos) necesarias para un correcto desarrollo del organismo femenino.
- Exocrina, porque produce óvulos necesarios para poder reproducirnos.

La dotación germinal de los ovarios está representada por los folículos primordiales, y que como unidades funcionales ováricas darán origen en su evolución a las diversas estructuras del mismo.

Ya en la vida intrauterina, el ovario de la futura niña va formando folículos. Hacia las 6-8 semanas de vida intrauterina se manifiestan los primeros signos de diferenciación ovárica. A las 20 semanas de gestación el número de folículos es máximo y oscila entre los 6-7 millones. A partir de aquí, se inicia un período de destrucción o atresia de folículos (apop-

tosis) determinando una disminución progresiva de los mismos de forma que al nacer la niña el ovario sólo contiene 500.000, cifra que irá disminuyendo hasta la menarquía, pero esta disminución es ahora más lenta calculándose que se llega a ella con unos 200.000 folículos. A partir de la pubertad, la pérdida de folículos primordiales es creciente y cíclica por el doble camino de la atresia y maduración folicular, y esto no varía ni con la toma de pastillas anticonceptivas ni durante los embarazos ni al extirpar un ovario en que la dotación folicular queda reducida al 50%. Esto hace pensar que el número de folículos que inician su crecimiento en cada ciclo depende probablemente de la cuantía de la reserva de folículos inactivos.

La pérdida de folículos primordiales es creciente y cíclica por el doble camino de la atresia y maduración folicular, que en un principio es incompleta con ciclo monofásico completo (sin ovulación), después con un ciclo bifásico incompleto (ovulación pero con insuficiente producción hormonal), y por fin un ciclo bifásico completo (ovulación y producción hormonal correcta). Para al llegar a cierta edad, sobre los 35 años, reaparecer los ciclos bifásicos incompletos y poste-

riormente pasar a ciclos monofásicos completos, concluidos los cuales se llega a la menopausia.

Salvo excepciones, no es necesario realizar determinaciones hormonales para el diagnóstico de menopausia, en caso de necesidad deberemos determinar: gonadotropinas (FSH > 40 UI/ml) y 17 beta estradiol (estradiol < 30-50 pg/ml) que repetiremos al cabo de un cierto tiempo para el diagnóstico

Estado de déficit estrogénico

Aunque una vez establecida la menopausia en el ovario ya no quedan folículos, a veces es posible encontrar todavía alguno capaz de producir una mínima dosis de hormona pero no de producir una ovulación, esto explica que podamos encontrarnos con pequeñas fluctuaciones hormonales la mayoría de las veces de tan pequeña o ínfima cantidad, que incluso son incapaces para producir sangrado menstrual.

El ovario tiene tres zonas con capacidad de producción hormonal, segregando:

- El folículo:
 - Estradiol (en mayor cantidad).
 - Progesterona.
 - Andrógenos.
- El cuerpo lúteo:
 - Progesterona (en mayor cantidad).
 - Estrógenos.
- El estroma:
 - Andrógenos (en mayor cantidad).
 - Estrógenos.
 - Progesterona.

La producción hormonal en la postmenopausia depende del estroma, por lo tanto la veremos desplazada hacia la producción de andrógenos, no porque en este período se produzcan más que en la adolescencia, sino porque al estar las otras en detrimento su acción es más notoria.

SINTOMATOLOGÍA

El climaterio, además de suponer el fin de la época reproductora, representa una insuficiencia hormonal que en algunas ocasiones se traduce en una serie de signos y síntomas desagradables para la mujer y que en otras, aunque no de sintomatología alguna, provocará una serie de alteraciones de todo el organismo

TABLA III MANIFESTACIONES A CORTO PLAZO: SÍNDROME CLIMATÉRICO

-
- Alteraciones neurovegetativas:
 - Sofocos
 - Sudoraciones
 - Palpitaciones
 - Parestesias
 - Insomnio
 - Vértigos
 - Cefaleas
 - Alteraciones psicológicas:
 - Irritabilidad
 - Nerviosismo
 - Labilidad emocional
 - Estado de ánimo depresivo
 - Disminución de la libido
 - Cansancio
 - Dificultad de concentración
 - Fatiga
-

femenino, caracterizadas por su deterioro lento y progresivo conforme avanzan los años.

Síntomas a corto plazo: síndrome climatérico

Está formado por una serie de síntomas vasomotores provocados por un desequilibrio del sistema neurovegetativo y unos trastornos psicológicos menores (Tabla III).

Estas alteraciones pueden aparecer incluso meses o años antes del cese definitivo de las reglas y en general se manifiestan durante los 2 a 5 primeros años del período postmenopáusico, afecta a un 75-80% de las mujeres aunque no con la misma intensidad en todas ellas, pero en un tercio de las afectadas la severidad de los síntomas altera de un modo importante su calidad de vida.

Las sofocaciones o crisis vasomotoras son el síntoma más característico, se manifiestan como oleadas de calor que recorren el cuerpo desde el pecho, subiendo hacia la cabeza, con lo que se produce rubor del escote, cuello y cara; suele acompañarse de sudoración que puede ser más o menos profusa y en ocasiones de palpitaciones y sensación de angustia.

Durante la sofocación se constata:

- Vasodilatación periférica.
- Aumento de la temperatura cutánea.

- Aumento del ritmo cardíaco.
- No hay modificación en la TA.

Pueden inducir:

- Alteraciones del sueño.
Pueden ser desencadenadas por:
- Estrés.
- Alcohol.
- Cambios de temperatura.

La frecuencia de estos episodios de rubor varía entre las personas, oscilando de varios por hora hasta unos pocos al mes. La duración media suele ser de 2-3 minutos, objetivamente se observan las siguientes secuencias en la piel:

- Presencia de rubor.
- Vasodilatación.
- Disminución de la temperatura corporal.
Durante una sofocación en la piel observamos:
- Presencia de sudor que se evapora a los 20 minutos.
- Al minuto hay una vasodilatación que puede durar hasta 40 minutos.
- Cuatro minutos después hay una disminución de la temperatura corporal.

El mecanismo por el que se producen las sofocaciones no es del todo conocido. Se supone guarda relación con la impregnación estrogénica previa y su posterior descenso (las mujeres que nunca han menstruado no tienen sofocos) pero también se implica a los neurotransmisores centrales, catecolaminas y opiáceos endógenos.

La disminución de los niveles sistémicos de estrógenos da lugar a una caída brusca e intermitente del punto de referencia del centro regulador hipotalámico y esto da lugar a una percepción errónea de temperatura corporal elevada, lo que produce la activación de los mecanismos de disipación del calor que produce vasodilatación cutánea y perspiración, teniendo la sensación de sofocación.

Parestesias: una sensación de hormigueo y de adormecimiento de las extremidades, suele asociarse al “síndrome de las piernas inquietas” más frecuente en el climaterio tardío (mujeres mayores de 60 años). Este síndrome obliga a la mujer a levantarse por la noche y a andar para que desaparezcan las molestias.

Cefaleas y vértigos: frecuentes, se debe descartar una causa orgánica como alteraciones de la vista, artrosis cervical o hipertensión arterial. Sin embargo, las

migrañas premenstruales que algunas mujeres padecen especialmente intensas en la perimenopausia suelen desaparecer con la menopausia.

Síntomas psíquicos: la menopausia cursa con un déficit hormonal que puede ser causante de múltiples trastornos que no tienen porque darse en todas las mujeres, ni por supuesto afectar a todas con la misma intensidad. La emotividad es muy lábil, pasando del llanto fácil a la irritabilidad por el mínimo motivo.

Síntomas a medio plazo: atrofia urogenital

A medio plazo, la caída de los niveles de estrógenos producen una disminución del trofismo de los órganos que dependen de estas hormonas afectando especialmente a la vagina y también a algunas estructuras del aparato urinario, produciendo atrofia de piel y mucosas y disminución del colágeno, que es el compuesto más importante de los tejidos conectivos, que a su vez será causante de alteraciones en la estática de estos órganos puesto que determina el grado de resistencia y turgencia de los tejidos. Diferenciamos tres tipos de colágeno, el 1 es el más abundante, se halla en piel, hueso, ligamentos, tendones y arterias.

El contenido de colágeno va variando a lo largo de la vida, aumentando hasta aproximadamente los 25-30 años para luego disminuir poco a poco hasta que se instaura la menopausia en que su disminución es algo más rápida.

Las alteraciones típicas son:

Vaginitis atrófica: la vagina está recubierta por un epitelio escamoso poliestratificado dependiente del estímulo estrogénico, de manera que cuando disminuyen los niveles de estrógeno, disminuye el proceso de proliferación y, como consecuencia de ello, disminuye el número de capas del epitelio vaginal, que estará muy adelgazado y con las terminaciones nerviosas más próximas a la superficie, dando lugar a un aumento de la sensibilidad.

Los estrógenos también regulan la circulación sanguínea de la vagina, y este riego sanguíneo disminuye paralelamente con la disminución de los estrógenos.

Todo ello dará lugar a unos cambios en el trofismo que afectarán a la mucosa y al medio vaginal con disminución y desaparición de bacilos saprófitos de Döderlein que la hace más vulnerable a la infección.

Son síntomas de vaginitis atrófica la sequedad, la sensación de quemazón y la desaparición o disminu-

ción del flujo que también puede modificar el color, siendo oscuro rojizo, a veces, en existencia de atrofia muy marcadas, francamente sanguinolento. Para valorar este objetivamente, la inspección de la vagina nos informará de las características acerca de elasticidad, cantidad del flujo, turgencia e integridad de la mucosa.

El diagnóstico exacto de la atrofia nos vendrá dado por la citología vaginal, que permite el índice de maduración, basándose en la existencia de células superficiales, intermedias o basales (profundas) en el extendido. Cuando encontramos más de un 40% de células superficiales, hablamos de un frotis trófico, si encontramos más de un 20% de células basales hablamos de atrofico.

Alteraciones urinarias. Algunas estructuras del aparato urinario son también dependientes de los estrógenos. Se han encontrado receptores hormonales, tanto de estrógenos como de progesterona en músculos del suelo pelviano, ligamentos urogenitales, vejiga, trigono y uretra, pero estos receptores no están repartidos por igual en todas las estructuras.

Estudios en mujeres jóvenes han demostrado una clara influencia de la concentración de estrógenos sobre los perfiles de presión uretral en los distintos momentos del ciclo, por lo tanto, es lógico pensar que el déficit de estas hormonas será la causante de cierta patología urinaria en la mujer postmenopáusica. Pero no todos los problemas urinarios que se presentan en esta etapa de la vida serán secundarios al hipoestronismo.

Dentro de los síntomas genitourinarios debemos diferenciar:

A. Síndrome uretral, que está formado por:

- Polaquiuria.
- Nicturia.
- Urgencia urinaria.

Este conjunto de síntomas son secundarios a un incremento en la sensibilidad de las paredes vesicales, con sensación de repleción y son básicamente la urgencia urinaria (acompañada o no de incontinencia), la polaquiuria y la nicturia.

La paciente refiere una sensación de presión en la zona baja del abdomen que recuerda el tenesmo y la necesidad de orinar. Pero la cantidad de micción es muy escasa y no respeta el descanso nocturno.

La urgencia urinaria es la percepción de una necesidad imperiosa de miccionar, a veces con tanta intensidad que se tiene la sensación de que no se podrá evitar el escape de orina antes de llegar al servicio.

B. Infecciones urinarias de repetición: muy frecuentes después de la menopausia y afectan a más de un 10% de las mujeres mayores de 60 años. Uno de los factores desencadenantes más importante es la modificación del medio vaginal como consecuencia del déficit estrogénico en la mujer postmenopáusica.

La disminución progresiva de los niveles de estrógenos representa un descenso significativo del contenido de glucógeno en las células de epitelio vaginal, lo que conlleva un cambio del pH vaginal (que de ácido pasa a alcalino), y de la flora bacteriana vaginal, con descenso progresivo de lactobacilos glucogenodependientes y predominio de *E. Coli* y otros gérmenes fecales. A ello se le añade la incontinencia urinaria, que muchas de estas mujeres presentan y que provoca que la vulva esté siempre húmeda, favoreciéndose la maceración de la piel y la infección subsiguiente, produciéndose cistitis de repetición que suelen desencadenarse por pequeños traumatismos como el coito.

Estos cuadros clínicos son más frecuentes en la mujer postmenopáusica (se dan como consecuencia del déficit estrogénico), y debemos diferenciarlos de la incontinencia urinaria de esfuerzo o verdadera ya que esta última no depende de las hormonas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Speroff L, Fritz MA. Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad. 7ª Edición en inglés y 2ª Edición en español. Lippincott Williams & Wilkins. Wolters Kluwer Health España SA, 2006.
2. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de Práctica Clínica sobre la Menopausia y la Postmenopausia. Centro Cochrane Iberoamericano, SEGO, AEM y SEMFyC. España 2004.
3. Manubens M. Conocer la Menopausia. CD Ediciones Pulso SL, 2002.
4. Cornellana Puigarnau MJ. La menopausia al inicio del siglo XXI. Editorial Glosa, SL, 2009.

Factores de riesgo y osteoporosis: diagnóstico y tratamiento

F. Baró

INTRODUCCIÓN

El hueso es un tejido en remodelación permanente con fenómenos incesantes de formación y reabsorción. Esta transformación continuada esta asegurada por dos tipos de células: Los osteoclastos que son los responsables de la resorción ósea y los osteoblastos, que tras una fase de resorción ósea vuelven a formar hueso. Desde el punto de vista histológico se pueden considerar estos dos tipos de células y estos fenómenos dentro de las unidades funcionales, las unidades de remodelamiento óseo, cuyo número en actividad refleja la importancia de la pérdida ósea.

La evolución de la masa ósea se efectúa en tres fases: Primero hay un incremento progresivo hasta una masa ósea máxima que se alcanza hacia los 25-30 años. Una segunda fase de meseta que durara de 10- 20 años. Por último una disminución regular, que constituye la osteopenia fisiológica y que se prolongara hacia el final de la vida.

La disminución de la masa ósea se relacionara con un balance óseo negativo, consecuencia de un desequilibrio entre la osteogénesis y la osteolisis, dando lugar a la osteopenia fisiológica. En el hombre este proceso conserva un ritmo lento y progresivo, del orden 0,5% anual. En la mujer al contrario, la curva de descenso óseo sufre una aceleración brusca tras la menopausia, debido al déficit de estrógenos, por el agotamiento de la reserva folicular. Este ritmo de pérdida se acelera de forma brusca en la mujer en los primeros años de la postmenopausia, pudiéndose producir una pérdida entre 3-5% de densidad ósea cada año durante los 5 primeros años posteriores a la menopau-

sia. Después continúa pero es más lenta. Si lo relacionamos con los hombres de la misma edad, las mujeres adultas poseen alrededor de un 30% menos de masa ósea, fenómeno que explica el importante predominio de la osteoporosis en el sexo femenino. En 1940, Albright sugirió la existencia de relación entre la osteopenia femenina y el déficit ovárico. Una serie de observaciones que apoyan esta hipótesis:

1. En los casos de disgenesia gonadal, como en el Síndrome de Turner, presentan una masa ósea menor que los individuos de sus misma edad y sin tratamiento desarrollan una osteoporosis juvenil temprana (Albright, 1941).
2. La pérdida de masa ósea es tanto más precoz cuanto más temprana es la aparición de la menopausia (Aitken 1976).
3. La menopausia quirúrgica provoca una disminución rápida de la pérdida de masa ósea.

Asimismo también se ha objetivado que en pacientes con periodos largos de amenorrea presentan una masa ósea inferior que en las mujeres con ciclos regulares (Biller, 1989).

En 1941, Albright definió la osteoporosis como “demasiado poco hueso”. En 1993, la Consensus Development Conference celebrada en Hong Kong definió la osteoporosis como una enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por una masa ósea baja y un deterioro de la microarquitectura ósea del tejido óseo, con el consecuente aumento de la fragilidad y la susceptibilidad para las fracturas. Esta definición incluyó otros aspectos distintos de la mera reducción de masa ósea.

La calidad ósea describe toda una serie de características que influyen en la resistencia del hueso. Este concepto se desarrolló para describir la manera en la que la resistencia ósea viene determinada por la calidad global del hueso (propiedades estructurales y materiales), que se ve afectada por la tasa de recambio óseo. Las propiedades estructurales del hueso incluyen geometría (tamaño y forma) así como su microarquitectura (arquitectura trabecular y grosor/porosidad cortical). Las propiedades del material óseo incluyen su composición mineral y de colágeno así como el número, tamaño y localización de las microlesiones. La tasa de recambio óseo está en función del proceso de renovación del hueso.

Es posible que el remodelado tenga un papel central en estos conceptos nuevos, reflejado en la definición de osteoporosis establecida por el National Institute of Health, en el año 2001, según la cual la osteoporosis es “Un trastorno del esqueleto caracterizado por una alteración de la resistencia ósea, que predispone a una persona a un mayor riesgo de fracturas. La resistencia del hueso refleja principalmente la integración de la densidad y la calidad del hueso”.

Factores de riesgo, algunos no son modificables (genética), así mismo hay factores de riesgo que actúan a lo largo de toda la vida (genética-dieta-ejercicio) y otros que pueden afectar a partir de un momento determinado (fármacos-dieta-enfermedades) pudiendo interferir sobre la masa ósea por diferentes caminos: no consiguiendo un pico correcto de masa ósea, acelerando su pérdida o por medio de los dos mecanismos.

Genética. Genéticamente se puede explicar hasta diferencias de más de un 50% en la consecución de MO. En los últimos años se está investigando sobre el polimorfismo de genes implicados en el metabolismo óseo. El más estudiado es el gen regulador de receptor de la vitamina D (VDR) aunque las publicaciones presentan resultados variables que señalan el genotipo (bb) como el más favorable para evitar la OP y el genotipo (BB) como el más desfavorable, pero hay estudios menos optimistas en cuanto a estas diferencias entre genotipos. Eisman refiere que la masa ósea tiene un componente genético que puede ser atribuido en gran parte a un cambio alélico simple en el receptor de la 1-25 dihidroxi vitamina D, una de las hormonas que controla el metabolismo osteocálcico.

Otros genes relacionados con la regulación de la densidad ósea son los de los receptores de estrógenos, calcio y de calcitonina entre otros. La baja DMO se asocia con alelos específicos de COL1A 1, uno de los genes que codifican los dos polipéptidos de colágeno.

Raza, señalar la mayor frecuencia en mujeres blancas y asiáticas que en la menopausia presentan una mayor incidencia de fracturas ajustadas a la edad que las mujeres de raza negra, pero aquí, quizás también deberíamos valorar otros factores de riesgo como los socioculturales (actividades que realiza), las mujeres negras africanas tienen una mayor DMO y menos fracturas que las blancas. Debemos recordar que la geometría ósea juega un papel importante, las mujeres asiáticas tienen una DMO más baja que las caucásicas pero no tienen más fracturas, y parece que es debido a que tienen una menor longitud del eje de la cadera.

Sexo, señalar que la OP es más frecuente en mujeres que en hombres, pero no debemos olvidar que los varones tienen un mayor tamaño óseo y la OP está también en relación con el volumen de la masa ósea.

Menopausia, con el cese de la función ovárica hay un descenso de la masa ósea, la OP posmenopáusica se relaciona especialmente con la falta de acción de los estrógenos sobre sus receptores en las células óseas y repercute fundamentalmente sobre el hueso trabecular. Al cesar la actividad estrogénica disminuye la capacidad de formar cal de la trama protídica, y con ella la actividad de los osteoblastos y la neoformación de redes de colágeno, la PTH aumenta la función osteoclastica del hueso, aumentando el número de osteoclastos activos, y disminuyendo su muerte por apoptosis.

Hipoestronismo (excluida la menopausia) cuando es mantenido influye sobre la consecución del pico máximo de masa ósea o interfiere en su mantenimiento. La hiperprolactinemia con fallo gonadal presenta un descenso de la masa ósea.

Nutrición, en especial la ingesta de calcio y vitamina D juegan un papel determinante en la consecución de la masa ósea y por lo tanto en la prevención de la OP puesto que si esta no es correcta una persona puede no conseguir un “pico” correcto de masa ósea. Este efecto del calcio y la vitamina D sobre el hueso tiene lugar en dos etapas muy dispares: una durante el crecimiento, cuando el aporte de elementos nutricionales críticos es inadecuado para formar la masa esquelética programada genéticamente. Otro durante la

madurez, cuando la ingesta es inadecuada para satisfacer las necesidades extraesqueléticas de minerales de la masa ósea.

Tóxicos, la ingesta de grandes dosis de café conlleva una eliminación renal de calcio elevada pudiendo contribuir a la osteoporosis, el exceso de alcohol también se asocia a una disminución de la formación ósea, produce hipersecreción corticoidea, mala absorción, acidosis metabólica y alteraciones en el metabolismo hepático de la vitamina D. El tabaco produce osteoporosis, además acelera la menopausia.

El sedentarismo así como la inmovilidad prolongada, dan lugar a una pérdida de masa ósea.

La delgadez es un factor de riesgo no solo para la osteoporosis sino también para la fractura.

Fármacos, el exceso de corticoides mantenido durante largo tiempo, tanto endógenos como exógenos acelera la pérdida de masa ósea por varios caminos: inhiben la absorción de calcio, aceleran su pérdida por orina, aumentan la reabsorción de forma rápida y muy intensa y disminuyen la formación ósea.

Conociendo los factores de riesgo podremos prevenir y siempre es mejor que tratar. No olvidemos que las medidas higiénico-dietéticas desde la infancia son la base de la prevención.

OSTEOPOROSIS

Actualmente se acepta que la osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por una disminución de la masa ósea, deterioro de la microarquitectura ósea, que conduce a un aumento de la fragilidad del hueso y consecuentemente a un aumento del riesgo de las fracturas.

Clasificación diagnóstica de la osteoporosis según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁾

Normal: valor de la densidad mineral ósea (DMO) de menos de 1 DE por debajo del promedio para adultos jóvenes (T Score).

Osteopenia: valor de la DMO > de (-) 1 DE y < de (-) 2.5 DE del T Score.

Osteoporosis: valor de DMO > de (-) 2.5 DE del T Score.

Osteoporosis establecida: valor de la DMO > de (-) 2.5 DE del T Score y la presencia de una o más fracturas por fragilidad.

TABLA I FACTORES DE RIESGO EN LA OSTEOPOROSIS

- Antecedentes familiares de osteoporosis
- Sexo femenino
- Talla baja
- Hábito asténico
- Nuliparidad
- Raza caucásica o asiática
- Menopausia precoz
- Sedentarismo
- Baja ingesta de calcio o exceso de sal
- Dieta rica en proteínas o fosfatos
- Patología tiroidea
- Escasa exposición solar
- Consumo alto de alcohol, café o tabaco

Prevalencia de osteoporosis en la mujer española: La prevalencia de la osteoporosis en las mujeres mayores de 50 años es de un 22,8% en columna y de un 9,1% en fémur. Un 26,7% de las mujeres españolas tienen osteoporosis ya en columna o en fémur⁽²⁾. Este porcentaje representa alrededor de dos millones de mujeres, ello hace ver que dicha cifra es muy elevada y que la magnitud del problema solo hace que asomar como la punta de un iceberg. Es por ello que la llave del manejo sería la prevención primaria más que el tratamiento en sí. Pero la pregunta clave es. ¿A quién debemos tratar? No todas las mujeres postmenopáusicas van a desarrollar una osteoporosis porque en su génesis intervienen: 1. El nivel máximo de masa ósea alcanzado en la tercera década de la vida. 2. La velocidad de pérdida ósea con relación a la edad. 3. La aceleración en la pérdida ósea por hipostrogenismo durante el climaterio. 4. La existencia de una serie de factores de riesgo, entre ellos los que cada día tienen una mayor relevancia son los de carácter hereditario (Tabla I).

MEDIDAS GENERALES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO

Ejercicio físico. La práctica de ejercicio físico durante 30-60 minutos dos o tres veces por semana mejora la masa ósea o disminuye la pérdida de masa ósea. Cualquier actividad física es claramente superior a la inactividad, por diferentes motivos: 1) mejora las funciones cardiorespiratorias. 2) Disminuye las cifras

de colesterol. 3) Contribuye a mantener el peso adecuado, disminución de grasa y aumento de masa muscular. 4) Aumenta el equilibrio mental, menor índice de caídas accidentales, hay evidencias a favor de fomentarlo que de no hacerlo, máxime cuando hay indicadores que nos avalan que aumenta la calidad de vida, disminuyendo las pérdidas involutivas y el riesgo de caídas accidentales, en resumen creemos que es de importancia vital educar a toda la población de nuestra área de influencia que practique algún tipo de deporte e informar que la práctica del ejercicio físico es importante para su salud en concepto global⁽³⁾. Desarrollar tablas de ejercicios conjuntamente con servicio de Rehabilitación, ejercicios recomendados y ejercicios contraindicados, actitudes posturales, según tablas ya establecidas⁽⁴⁾. Los protectores de cadera o hip protector son una especie de faja con un tejido almohadillado en la zona de los trocánteres que ha demostrado una reducción del riesgo de fractura de cadera en población de riesgo, hay dos estudios con población de ancianas que viven en residencias, disminuyendo el riesgo de fracturas en las que lo utilizaron de un 60%⁽⁵⁾. Además se debe tener en cuenta que tenemos acciones farmacológicas contraproducentes, se ha de reducir o evitar al máximo el consumo de fármacos desestabilizadores como: sedantes, hipnóticos, psicotrópicos y antihipertensivos.

Calcio y vitamina D. Desde el punto de vista profiláctico el calcio se debe de administrar como suplemento, siempre que en la encuesta dietética la ingesta diaria de calcio no alcance los 1.200 mg/día, situación habitual en la dieta de la mujer española, es por ello recomendable administrar un complemento de calcio hasta alcanzar dicha cifra, para mantener la masa ósea y evitar la pérdida patológica⁽⁶⁾. La administración de 600-800 UI/día de vitamina D, asociada al calcio es lo más indicado la postmenopausia avanzada, no olvidando la eficacia de esta asociación en la postmenopausia reciente, tanto como elemento preventivo, como asociado a otros tratamientos.

LA SEGUNDA PREGUNTA ES ¿CÓMO TRATARLAS Y CON QUÉ?

De fisiopatología y de los datos epidemiológicos hemos aprendido a buscar en lo posible los tratamientos más etiopatogénicos y los que puedan beneficiar

más a este grupo de mujeres. A continuación exponemos los tratamientos más comunes y eficaces tanto en el tratamiento como en la posible prevención.

Tratamientos. Se conoce bien la importancia de los estrógenos en el mantenimiento de la masa ósea y su estructura. Después de la menopausia, en ausencia de estrógenos hay un exceso de actividad osteoclástica, produciéndose una progresiva pérdida tanto de la densidad como de la estructura trabecular interna del hueso⁽⁹⁾. Por todos los estudios que tenemos creemos que la terapia hormonal sustitutiva tiene un valor de ser la terapia de primera elección porque hay evidencia de clase A para la fractura de fémur si se inicia tratamiento antes de los 60 años y de tipo B en la fractura vertebral^(7,8).

Tratamiento hormonal sustitutivo (THS): estrógenos.

Son el elemento clave de la patología climatérica. Durante la vida reproductiva se producen fundamentalmente en el ovario, a nivel del folículo y del cuerpo lúteo. En tratamiento hormonal sustitutivo (THS), los más utilizados son: en Europa el estradiol, y en los EEUU los estrógenos equinos conjugados.

Estradiol. Es el estrógeno natural más activo. Se puede administrar por vía oral, parenteral y dérmica. Por vía dérmica, tiene dos presentaciones, percutánea y transdérmica. La vía percutánea se administra mediante un gel hidroalcohólico, que se aplica en la piel que actúa como reservorio y a través de los capilares pasa a la sangre. La dosis/día es de 1,5 a 3 mg de Estradiol y equivale a 2,5-5 g de gel. Es cómoda de utilizar. Se libera a través de una membrana (parche) que se aplica en la piel. Tienen como inconvenientes la irritación de la piel y la posibilidad de que se despegue.

Estrógenos equinos conjugados. Son los más conocidos y estudiados, además de ser los más utilizados en EE.UU. Se pueden considerar naturales pero con diferencias en su farmacocinética. Se administra en dosis de 0,625 mg al día y se alcanzan niveles en plasma de 40 pg/ml de estradiol y 150 pg/ml de estrona. Tiene la ventaja de la comodidad, buena aceptación por parte de la mujer y un significativo menor coste económico.

GESTÁGENOS

En todas las mujeres que conserven útero es obligado administrar gestágenos para la prevención de la

hiperplasia endometrial y el adenocarcinoma de endometrio

Progesterona micronizada. Se puede utilizar por vía oral y vaginal. Por vía oral se absorbe bien, con la administración de 100-200-300 mg de progesterona micronizada se obtienen niveles de 10-20-30 ng/ml en plasma, respectivamente. La vía vaginal es una buena alternativa a la vía oral, evita el paso hepático y mantiene unos niveles estables en plasma.

Derivados de la progesterona

Acetato de medroxiprogesterona (AMP): Se absorbe por vía oral de forma rápida Tiene efectos gestagénicos, antiestrogénicos y muy débilmente androgénicos, con escasos efectos sobre el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono. La dosis habitual en THS, es de 5 a 10 mg/día durante 12 días en la pauta cíclica y de 2,5 mg/diarios en la pauta continua⁽¹²⁾. Dihidrogesterona: Tiene gran afinidad por los receptores de la progesterona, no tiene efecto androgénico y es antiestrogénico. Medrogestona: Semejante a la dihidrogesterona, pero con mayor potencia antiestrogénica.

Derivados de la testosterona

Noretisterona: Se absorbe bien por vía oral, pero tiene efecto de primer paso hepático, por lo que sólo se utiliza el 50-60% de la dosis administrada. Produce un patrón lipídico desfavorable. Los de tercera generación son más selectivos y potentes, con buena absorción y escasos efectos androgénicos.

TIPO Y DOSIS DE FÁRMACOS EN THS

El tipo de estrógenos que debemos utilizar será el que precise dosis menores y tenga menos efectos metabólicos adversos para conseguir el objetivo deseado. Los que actualmente cumplen estas premisas con más fiabilidad, son los estrógenos naturales (17 β Estradiol), los estrógenos equinos conjugados y el valerianato de estradiol.

Con los gestágenos, el objetivo a alcanzar es evitar el riesgo de patología endometrial, sin contrarrestar los efectos beneficiosos de los estrógenos. Se dará preferencia a los de menor efecto androgénico. Los más utilizados son la progesterona micronizada y derivados de la progesterona (AMP y medrogestona).

TABLA II

	Dosis
Estrógenos	Dosis
Estrógenos conjugados equinos	0,625 mg (0,3-1,3 mg)
Estradiol transdérmico	0,05 mg (0,025-0,1 mg)
Valerianato de estradiol	2 mg (1-3 mg)
Gestágenos	
AMP: pauta cíclica	5-10 mg/día/12 días
pauta continua	2,5 mg/día
Medrogestona: pauta cíclica	5-10 mg/día/12 días
pauta continua	2,5 mg/día
Progesterona micronizada:	
pauta cíclica	200-300 mg/día/12 días
pauta continua	100-200 mg/día

Las dosis de gestágeno comúnmente utilizadas se describen en tabla II.

PAUTAS DE THS

Las pautas de THS más utilizadas son:

- Pauta combinada Cíclica: Se administra el estrógeno y el progestágeno, ambos, de manera cíclica.
- Pauta combinada continua: Se intenta lograr una atrofia endometrial, El estrógeno se administra de manera continua y el gestágeno de manera continua.
- Pauta de estrogénos continuos sin gestágeno: Sólo aplicable en pacientes histerectomizadas.

Farmácos tejido específico: Tibolona

La molécula, evidencia conjuntamente acciones estrogénicas, progestagénicas y androgénicas, según el órgano diana, comportándose como una hormona tejido selectiva.

Una vez identificada y valorada la triple acción hormonal de tibolona persé, debemos tener en cuenta que al ser un fármaco de administración oral, éste sufrirá una serie de biotransformaciones en el organismo. El efecto que ejerce tibolona sobre el hueso, que a priori se pensó, como posteriormente se comprobó, que gracias a su acción estrogénica inhibiría la acción de resorción osteoclastica. Se comprobó que en algunos test de valoración ósea también se producía un incre-

TABLA III VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL THS

Ventajas	Inconvenientes
Control efectivo de síntomas climatéricos	A menudo no bien tolerado
Previene la fractura osteoporótica	En mujeres con útero se ha de administrar un progestágeno
Posible efecto protector de enfermedades cardiovasculares	Sangrados irregulares en pauta combinada continua
Posible efecto beneficioso en la enfermedad de Alzheimer	Escaso cumplimiento a largo plazo
Larga experiencia clínica	Preocupación sobre el riesgo de cáncer
	Riesgo incrementado de tromboembolismo venoso

TABLA IV VENTAJAS E INCONVENIENTES DE TIBOLONA

Ventajas	Inconvenientes
Control efectivo de síntomas climatéricos	Sangrados irregulares ocasionales
Disminuye el riesgo de osteoporosis	Preocupación sobre el riesgo de cáncer
Posible efecto protector de enfermedades cardiovasculares	Riesgo incrementado de tromboembolismo venoso
Posible efecto beneficioso en la enf de Alzheimer	
Elevado cumplimiento a largo plazo	

mento de masa ósea: éste se explicaría por una doble acción, por un lado estrogénica y por otro, un efecto aditivo moderado de tipo anabolizante mediado por el efecto androgénico de tibolona. A modo de resumen, tibolona actuaría selectivamente sobre receptores estrogénicos, ejerciendo una acción estrogénica positiva sobre el SNC, vagina, hueso y sistema cardiovascular; y de tipo progestágeno selectivo sobre endometrio y posiblemente mama, y por último la acción androgénica moderada, complementaría de forma específica tanto la acción estrogénica como progestagénica a distintos niveles.

Como ya hemos explicado, desde el punto de vista clínico, corrige todos los síntomas climatéricos de sofocos, insomnio, etc., y también a largo plazo previene la osteoporosis. Tiene mejor respuesta sobre la libido y el trofismo vaginal que los estrógenos⁽¹³⁾.

Está especialmente indicado en pacientes con miomas o antecedentes de endometriosis. La dosis habitual es de 2,5 mg/día.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

Son sustancias de estructura química heterogénea, que precisan unirse a receptores estrogénicos especí-

ficos (no a otros receptores esteroideos) para desarrollar su acción. Sobre unos tejidos, ejercen una acción agonista (estrogénica), y en otros actúan como antagonistas (antiestrogénica). Teóricamente, se trataría de los fármacos ideales en el tratamiento de la menopausia, tendrían los efectos beneficiosos de los estrógenos (sobre el hueso y la enfermedad coronaria), pero sin efecto proliferativo sobre la mama y el útero⁽¹⁴⁾. De los SERMs de primera generación, el más estudiado científicamente es el tamoxifeno, indicado inicialmente para el tratamiento y prevención del cáncer de mama, por su acción antiestrogénica a este nivel. Tiene una acción agonista sobre el hueso, el útero y el hígado. Uno de los SERMs mejor conocidos y con mayor número de estudios clínicos en curso, en el momento actual, es el Raloxifeno. Raloxifeno produce una potente inhibición de la unión del estradiol al receptor estrogénico y de la proliferación *in vitro* de líneas celulares derivadas de carcinoma mamario humano⁽¹⁵⁾. Diversos estudios han demostrado que tamoxifeno, raloxifeno y otras SERMs se unen al receptor estrogénico produciendo diferentes cambios conformacionales en el homodímero fármaco-receptor. La acción del Raloxifeno sobre el hueso es conocida a través de importantes estudios realizados en animales,

TABLA V VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS SERM

Ventajas	Inconvenientes
No incremento aparente del riesgo de cáncer de mama	No efecto sobre síntomas climatéricos
Disminuye el riesgo de osteoporosis	Aparición de sofocaciones como efecto secundario
Posible efecto protector de enfermedades cardiovasculares	Riesgo incrementado de tromboembolismo venoso

y de algunos datos publicados obtenidos de los análisis preliminares de los diferentes ensayos clínicos fase 3 que se están realizando en el momento actual. Los datos en animales han sido obtenidos fundamentalmente en ratas ovariectomizadas, excelente modelo experimental de osteoporosis que reproduce muy bien la osteopenia inducida por la deficiencia estrogénica en los humanos. En los diferentes artículos publicados, se ha podido demostrar como en las ratas ovariectomizadas tratadas con Raloxifeno, la densidad mineral ósea en el fémur distal y en la tibia proximal fue significativamente superior que en los animales controles. Los estudios histomorfométricos realizados en estos mismos animales han demostrado que este SERM tiene una potente actividad estrogénica sobre la reabsorción ósea, con escasa acción sobre el proceso de formación, siendo la potencia anti-reabsortiva similar a la inducida por los estrógenos^(16,17). Los datos publicados en humanos muestran como el Raloxifeno reduce los niveles de los marcadores de remodelamiento óseo⁽¹⁸⁾. En general, las evidencias disponibles sugieren una supresión del "turn-over" óseo similar a la inducida por los estrógenos naturales. Las evidencias publicadas son de clase A para la fractura vertebral, apuntan a que el Raloxifeno es un fármaco que actúa como un eficaz anti-reabsortivo, al menos de la misma potencia que los estrógenos naturales y, en consecuencia, constituye una herramienta terapéutica muy útil para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis climatérica⁽¹⁹⁾. La dosis recomendada de raloxifeno es de 60 mg al día (1 comprimido) de manera continuada.

Fitoestrógenos. Son sustancias derivadas de ciertas plantas con poder estrogénico. Se encuentran en muchos alimentos, sobre todo en cereales y legumbres. Los fitoestrógenos son fundamentalmente de dos tipos, los cumestanos y las isoflavonas, éstas últimas se encuentran en gran cantidad en la semilla de soja y

sus derivados. Las isoflavonas previenen la pérdida de masa ósea. La Ipriflavona mantiene la masa ósea en mujeres postmenopáusicas, siempre que se administre antes de que se produzca osteopenia. Además, en general los fitoestrógenos isoflavonas, tienen un efecto antivírico, anticarcinogénico, antifúngico, antimutagénico, antihipertensivo y antiinflamatorio⁽²⁰⁾. Hay un derivado sintético, la ipriflavona, con dos ensayos clínicos una a favor y otro en contra, de la reducción de la masa ósea en frente a placebo, no hay evidencias en cuanto a disminución de fracturas.

Calcitoninas. El mecanismo de acción es la inhibición selectiva del osteoclasto y por tanto inhibición de la reabsorción ósea. Pero son más potentes las calcitoninas derivadas del salmón y la elcatonina, siendo éstas las empleadas clínicamente para tratar la osteoporosis así como en la prevención de la pérdida de masa ósea en las pacientes con menopausia precoz aunque las dosis serían algo más altas. Al inicio de la utilización de las calcitoninas sólo se encontraba la forma parenteral (subcutánea e intramuscular), se ha impuesto la vía alternativa: inhalación nasal que es una vía mucho más cómoda y facilita el cumplimiento del tratamiento, Se suele emplear 100-200 UI/día al inicio de forma continua y pasamos a pauta intermitente, 15 días al mes. De los datos del estudio PROOF en mujeres con fractura vertebral previa la dosis efectiva fue de 200 UI/día vía nasal con reducción del riesgo de fractura vertebral del 33% a los 3 y 5 años⁽²¹⁾. Estudios observacionales sugieren un efecto protector sobre el riesgo de fractura de fémur. El empleo de la calcitonina creemos que tiene una indicación clara, la mujer con fractura vertebral con dolor y marcadores bioquímicos altos, esta indicación es quizás importante reseñar porque la calcitonina tiene un efecto beneficioso entre sus acciones que es la de ser analgésica.

Difosfonatos. Los difosfonatos compuestos sintéticos análogos al pirofosfato, potentes inhibidores de la

resorción ósea y se vienen utilizando desde hace muchos años en el tratamiento de la enfermedad de Paget o hipercalcemia tumoral. La absorción intestinal es muy baja (< 10%). Entre 20-80% actúan directamente sobre el hueso inhibiendo al osteoclasto, con efecto depósito y retención prolongada en el hueso y el resto se elimina por orina. Su potencia depende de la cadena lateral, los pirofosfatos y los nitrogenados de menor a mayor potencia: 1) Etidronato 2) Alendronato 3) Risedronato.

El etidronato: Existen datos de hasta 7 años de seguimiento, aunque la mayoría de estudios incluyen muestras pequeñas. Recientemente se ha publicado un meta-análisis de todos los ensayos clínicos en el cual se demuestra una reducción del riesgo de fractura vertebral del 37% en mujeres con DMO < -2DE sin reducción de otro tipo de fractura. Estudios observacionales han visto que disminuye el riesgo de fractura de cadera un 44% en mujeres de más de 75 años⁽²²⁾. En pacientes con tratamiento con corticoides reducción de las fracturas vertebrales del 85%. Si se sobre dosifica puede causar osteomalacia, motivo por el cual debemos tener muy claro que la paciente va a hacer bien el tratamiento, el tratamiento es de 400 mg/día durante solo 15 días en períodos de 3 meses, se debe de tomar en ayunas y esperar media hora antes de ingerir cualquier alimento, los restantes 75 días debe de suplementar la alimentación con calcio y vitamina D. Sus efectos secundarios son muy escasos a caso alguna dispepsia o dolor abdominal. Es por ello que dado es un buen tratamiento de inicio tanto en la prevención como en el tratamiento de la osteoporosis.

El alendronato no tiene el efecto deletéreo del etidronato y la posología puede ser diaria, a dosis de 10 mg/día. Los datos del FIT estudio realizado en mujeres de 55-80 años con fractura vertebral previa, seguidas durante 3 años demuestran una reducción de fracturas vertebrales de 47%, del 51% de fracturas de cadera y del 48% de fractura de Colles. En pacientes tratadas con corticoides una reducción de nuevas fracturas vertebrales del 89%⁽²³⁾. El inconveniente es la precisión de la administración en ayunas, con abundante agua, y se han descrito problemas gastrointestinales, sobre todo de esofagitis por reflujo. En la actualidad y después de varios estudios que así lo avalan tenemos la posibilidad de la administración semanal a la dosis de 70 mg con unos resultados igual de buenos

que los descritos para la dosificación diaria con lo que se simplifica mucho la terapia con lo que ello reporta en cuanto al buen cumplimiento del mismo sobre todo cuando estamos hablando de tratamientos a largo plazo.

El Risedronato es el último difosfonato incluido en el tratamiento de la osteoporosis, es el más potente y la dosis más baja de 5mg/día de forma diaria sin problemas deletéreos de sobredosificación, y muchos menos efectos secundarios en cuanto a molestias gastrointestinales. Los resultados del estudio VERT, realizado en mujeres postmenopáusicas de hasta 85 años con dos o más fracturas vertebrales y DMO < de -2 DE seguimiento de 3 años, reducción del riesgo de fractura vertebral de entre un 41-49%⁽²⁴⁾. En el estudio HIP con un seguimiento de 3 años en mujeres mayores de 70 años se observó una reducción del riesgo de fractura femoral del 40%⁽²⁵⁾. A pesar de que un 35% presentaban molestias digestivas y de que no fue criterio de exclusión, la incidencia de esofagitis, gastritis y úlcus péptico fue similar al placebo. En un estudio comparativo alendronato versus risedronato, se observó una menor incidencia de úlcus gástrico, sin diferencias respecto a úlcera esofágica o duodenal⁽²⁶⁾.

Paratormona o PTH. Administrada vía subcutánea a dosis de 20 o 40 mg/día en mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral ha demostrado reducción de nuevas fracturas vertebrales en un 65% y no vertebrales en un 35%, con pocos efectos secundarios, leves náuseas y cefaleas⁽²⁷⁾. Es un tratamiento a tener en cuenta sobre todo, en pacientes con una osteoporosis severa y con múltiples fracturas, en ellas se ha constatado una mejoría clínica además de un aumento de masa ósea importante, aunque los tratamientos han de ser en un período no más allá de 18 meses.

Ranelato de estroncio. Los datos clínicos disponibles indican que ranelato de estroncio es un fármaco antiosteoporótico novedoso con unas propiedades únicas, tanto antireabsortivas como de formación ósea, por su acción distinta sobre las células que participan en el remodelado óseo, osteoclastos y osteoblastos, disociando la antirresorción de la formación, equilibrando el metabolismo óseo a favor de la formación de hueso. Este modelo de acción dual sobre el remodelado óseo proporciona una mejora de la microarquitectura ósea, de la masa y de la resistencia del hueso sin alterar el depósito del mineral. En re-

sumen nos hallamos frente un nuevo fármaco con una acción novedosa y que debe tenerse en cuenta en ciertos casos de mujeres osteopóricas.

RESUMEN: ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Mujer postmenopáusica reciente, con osteopenia y con clínica climatérica es recomendable iniciar THS durante un período no inferior de 5 años, ¿Por qué?, Pues porque estamos actuando sobre su masa ósea previniendo la pérdida de la misma es decir evitando y haciendo prevención primaria de la osteoporosis. ¿Qué hacer después de este período?. Se han publicado diferentes estudios, que tras un período corto de tiempo sino se continua con otra pauta se produce una pérdida de masa ósea rápida, por todo ello deberá continuar con un antiabsortivo tipo difosfonato de segunda generación sino hay contraindicación, durante un espacio de tiempo largo, también podemos optar por las calcitoninas, durante el siguiente período debemos continuar a ser posible con un SERM y así proteger la pérdida de masa ósea durante estas tres décadas de vida de la mujer, que es la esperanza actual de vida de la mujer española. Las directrices clínicas actuales del tratamiento farmacológico de la osteoporosis (T-score < -2.5) o fractura previa sería de primera elección un difosfonato o Alendronato o Residronato o THS. Las alternativas serían el Etidronato de forma cíclica o la Calcitonina intranasal. Para la prevención de la osteoporosis en pacientes con DMO baja (-2.5 a -1.0) de primera elección es la THS, en algunos pacientes con factores de riesgo adicionales se puede considerar el uso alternativo de alendronato/residronato, etidronato sódico o raloxifeno. Tan importante es decir qué tipo de tratamiento inicia la paciente individualizando caso a caso, es el seguimiento para reforzar el cumplimiento y sobretodo para evaluar la respuesta al tratamiento. Por ello deben citarse de nuevo a los tres meses del inicio de tratamiento y después de forma anual. Las determinaciones objetivas son los marcadores bioquímicos de recambio óseo, los N-telopéptido del colágeno tipo I, la osteocalcina y la fosfatasa alcalina específica de hueso, lo habitual es un descenso de los mismos de un 30% y después mantenerse. Los cambios en la DMO se producen a largo plazo, se recomienda repetirla a los 2 años de iniciar el tratamiento.

¿Cuándo cambiamos de tratamiento?

Quando en el seguimiento de la paciente observamos que el tratamiento no es el adecuado para la misma, en el ejemplo de la THS, en casos de sangrados irregulares, manchados, etc. es uno de los motivos por los que las pacientes desean cambiar el tratamiento, por mastodinias importantes, por cefaleas, por sensación de malestar de síndrome premenstrual o agitación por la administración de progestágenos, por aumento de peso, etc. En el caso de los difosfonatos, tenemos la posibilidad de intolerancia gástrica, que impide continuar la misma. En el caso del raloxifeno hay también casos en los que la presencia de nuevo de sofocaciones, malestar etc. impide continuar con dicho tratamiento. En todos estos casos cambiaremos de terapia, pues la paciente no ha respondido a la misma de la forma esperada, tenemos un primer motivo: Motivo Clínico: Tenemos que individualizar de forma que la paciente se sienta protagonista y a la vez coparticipe de una decisión importante en cuanto su futuro y por supuesto en este futuro con mucha más calidad de vida, más que de cantidad. Segundo motivo: Terapéutico. Cuando no obtenemos una respuesta adecuada al mismo, es decir cuando en los controles habituales no encontramos los marcadores bioquímicos disminuidos, ni un aumento o estabilización de la DMO, entonces nos hallamos delante de una respuesta al tratamiento no habitual y pasaríamos a la siguiente opción de la escala de tratamientos. Aquí queríamos apuntar la posibilidad de asociaciones de tratamientos. Se han estudiado diversos regímenes de combinación de fármacos, de manera constante, secuencial o intermitente destacando la asociación de un fármaco antiabsortivo con otro osteoformador, con la idea de crear un balance positivo, se han realizado estudios con PTH con calcitonina, PTH con THS, Hormona de crecimiento (GH) con calcitonina; GH con THS. No existen evidencias de su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis, asociación de THS y difosfonatos, en los que se han visto aumentos significativos tanto de masa ósea lumbar como femoral, con disminución de los marcadores de recambio óseo, estudio efectuado a corto plazo de tiempo, pero bien documentado.

El resumen: los estudios que tenemos hasta la actualidad, son de un valor escaso porque son de poca duración y con escaso número de casos, y además el costo que supone la asociación de dos fármacos no se

redunda en el beneficio del end-point final que es la reducción de las fracturas. Por todo ello no se aconseja el administrar dos tipos de terapia.

¿Cuál puede ser el futuro de la terapia de la osteoporosis?

Nuevas aportaciones de los ensayos científicos, cada año tenemos en el mercado nuevos productos, en la farmacopea, evidentemente en nuevos bifosfonatos, más potentes y con menos efectos secundarios. Nuevos SERMs, con acciones osteogénicas. Nuevos progestágenos y diferentes vías de administración y comercialización, aquí hemos de hablar de la posible incorporación del DIU de levonorgestrel en la combinación de la THS pauta continua y de su comodidad y terapia de larga duración es una posibilidad a tener en cuenta. Nuevas presentaciones de estrógenos a baja dosis, con preparados de depósito, con implantes de fácil aplicación y posibilidad de retirarlos fácilmente en caso de intolerancia. Nuevas vías, la administración por la vía nasal que en la actualidad se ha comercializado en nuestro país y que creemos que es otra opción en la mujer que tiene alergia a los parches, que no funciona la vía oral, u otra vía. Administración tópica vaginal, cremas, anillos, etc. Nueva presentación de los mini-parches, parches tan pequeños como la uña de un dedo. La utilización de anabolizantes a bajas dosis, con THS, puede ser otra opción de futuro. La comercialización de la PTH humana, a precios asequibles. Derivados de la vitamina D3, que han demostrado incluso un efecto antitumoral en cánceres de colon. La utilización de Nitroglicerina, en un reciente estudio se ha comparado NG vs/ THS en pacientes postmenopáusicas y los resultados han sido que son equiparables con ambas terapias tanto a nivel lumbar como de cadera, evidentemente que faltan estudios a largo plazo y con más pacientes. La aparición de fito-estrógenos más potentes, que prevengan la pérdida de masa ósea y disminuyan las fracturas.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Assessment of osteoporosis fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series num 843, Geneva 1994.
2. Díaz Curiel M, Garcia JJ, Carrasco JL, Honorato J, Perez Cano R, Rapado A, Alvarez Sanz C. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-88.
3. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94: 646-650.
4. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997;7:390-406.
5. Harada A, Mizuno M, Takemura M, Tokuda H, Okuzumi H, Niimo N. Hip prevention fracture trial using hip protectors in Japanese nursing homes. *Osteoporosis Int* 2001;12:215-221.
6. Documento de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:148-153.
7. Torgeson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2891-2897.
8. Resinger JJ, Bruyere O, Audran M, et al. Do estrogens effectively prevent osteoporosis-related fractures? *Calcif Tissue Int* 2000;67:191-194.
9. Hammond CB. Women's concerns with hormone replacement therapy-compliance issues. *Fertil Steril* 1994; 62:157-160.
10. Kuhl H. Pharmacokinetics of estrogen and progestagen. *Maturitas* 1990; 12:171-197.
11. Sulak PJ. Endometrial Cancer and Hormone Replacement Therapy. Appropriate Use of Progestins to Oppose Endogenous and Exogenous Estrogen. *Endocrin and Metabol Clin North Am* 1997; 26(2):399-412
12. Palacios S. Farmacología de los Estrógenos. Climaterio y Menopausia. En: Palacios S (ed). Editorial Mirpal, Madrid, 1992; 21:204-218.
13. Markiewicz L, Gorpide E. In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD 14) and its metabolites on human endometrium. *J Steroid Biochem* 1990; 35:535-541.
14. Marín F. Moduladores selectivos del receptor estrogénico: nuevas perspectivas para el tratamiento de la menopausia. *Endocrinología* 1997; 44:311-314.
15. Walkeling AE, Valcaccia B, Newbould E, Green RL. Non-steroidal antiestrogens-receptor binding and biological response in rat uterus, rat mammary carcinoma and human breast cancer cells. *J Steroid Biochem* 1984; 20:11-12.
16. Sato M, Kim J, Short I, Slemenda CW, Bryant HU. Longitudinal and cross-sectional analysis of raloxifene ef-

- fect on tibiae from ovariectomized aged rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:1252-1259.
17. Evans G, Bryant HU, Magee D, Sato M, Turner RT. The effect of raloxifene on tibiae histomorphometry in ovariectomized rats. *Endocrinol* 1994; 134:2283-2288.
 18. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neil JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1996; 11:835:842.
 19. Ettinger B, Black D, Mitlak BH, et al, for the MORE study group. Reduction of vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis treated with raloxifene. Results from 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-645.
 20. Wilcox G. The effect of soy on menopausal symptoms. *Progress in the Management of Menopause*. In Wren BG (Ed), Parthenon, New York, 1997, 268-276.
 21. Chesnut II CH et al for the PROOF study group. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women established osteoporosis: the prevalent recurrence of osteoporotic fractures. *Am J Med* 2000;109:276-286.
 22. Van Staa TP, Abenheim L, Cooper C. Use of cyclical etidronate and prevention of non-vertebral fractures. *Br J Rheumatol* 1998;37:87-94.
 23. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-1443.
 24. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *JAMA* 1999;282:1344-1352.
 25. McCaughey M, Geusens P, Miler PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-340.
 26. Lanza FL, Hunt RH, Thomson ABR, Provenza JM, Blank MA for the risedronate endoscopy group. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000;119:631-638.
 27. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-1441.

TH: indicaciones actuales y formas de administración

M. Guinot Gasull

INTRODUCCIÓN

Todos los extremos son malos. Desde cuando se daba sistemáticamente la TH (terapia hormonal) a todas las pacientes en los años noventa hasta que, en 1998, a raíz de la publicación del estudio HERS⁽¹⁾ que demostró que la terapia hormonal no estaba indicada en la prevención secundaria cardiovascular. Sin embargo, el péndulo se fue hacia el otro extremo con un descenso importante de la prescripción con la publicación de los resultados del estudio WHI (iniciativa de Salud para la mujer)⁽²⁾. Desde la interrupción de la rama de estrógenos y gestágenos de este estudio las pacientes cogieron miedo a la TH. Los artículos alarmistas aparecidos en la prensa, principalmente sobre el riesgo de cáncer de mama y el consiguiente impacto negativo en la opinión pública, el TH fue totalmente desprestigiado creando una alarma social.

Todo esto ha sido a raíz de un resultado del estudio WHI, el primer estudio randomizado de TH en mujeres sanas, que dado el impacto del mismo pasaremos a comentarlo. El Comité de vigilancia y de la seguridad de datos recomendó el 9 de julio 2002 interrumpir el grupo de tratamiento en el que se les administraban estrógenos y gestágenos dado que el análisis global denotaba que los riesgos superaban a los beneficios. Estos resultados salieron publicados en la revista JAMA y creo que es importante recordar el título de artículo: "Riesgos y beneficios de la combinación de estrógenos y progestágenos en mujeres posmenopáusicas sanas"⁽²⁾.

Diseño del estudio: subgrupo tratado con estrógenos más progestágenos del Women's Health Iniciati-

ve, un ensayo clínico de prevención primaria controlado y aleatorio (duración planificada 8,5 años) en el cual se incluyó a 16.608 mujeres posmenopáusicas de edades comprendidas entre 50 y 79 años, con útero intacto al inicio del estudio, reclutadas en 40 clínicas norteamericanas entre 1993-1998. Las participantes recibieron 0,625 mg/día de estrógenos equinos conjugados (CEE) más 2,5 mg/día de acetato de medroxi-progesterona (MPA) en un comprimido frente al placebo. El otro subgrupo del ensayo clínico controlado del Women's Health Initiative incluye 10,739 mujeres histerectomizadas. Las participantes recibieron 0,625 mg/día de estrógenos equinos conjugados (CEE) frente al placebo. Esta rama del estudio finalizó oficialmente el 2 de marzo 2004, tras casi 7 años, por el Instituto Nacional de Salud (National Institut of Health). La razón principal ha sido que ya se había obtenido la suficiente información sobre las variables principales y no era probable que cambiasen los resultados si el estudio con estrógenos continuase hasta la finalización prevista en 2005⁽³⁾.

La publicación del subgrupo de estrógenos y gestágenos tuvo tanto impacto que pasaremos a comentar los puntos débiles y los puntos fuertes de este tema⁽⁴⁾.

PUNTOS DÉBILES DE LA TH

En referencia al cáncer de mama, el riesgo relativo acumulado de cáncer de mama invasivo fue de un 26%. Esto equivale a 8 casos más de cáncer de mama por 10.000 personas año. No hubo diferencias para el cáncer de mama *in situ* y el aumento del riesgo de cáncer

TABLA I RESULTADOS DEL WHI (CASOS POR 10.000 PERSONAS-AÑO)

	RR	E + P	Controles
Ca mama	1,26	38	30
ECC	1,29	37	30
AVC	1,41	29	21
ET Embol.	2,14	34	16
Fract. cadera	0,66	10	15
Ca colon	0,63	10	16

de mama no comenzó hasta los 3 años. Resaltar que el riesgo relativo para cáncer de mama estaba en el límite de la significancia (subgrupo de estrógenos y gestágenos).

Los resultados de este estudio confirman los cálculos formulados en el reanálisis del Grupo Colaborativo publicado en 1997⁽⁵⁾, según los cuales el riesgo incurrido en un año de TH a partir de los 50 años es inferior al que comporta menstruar espontáneamente un año adicional.

No podemos olvidar que hay una relación entre la impregnación estrogénica endógena y el cáncer de mama: a mayor exposición de estrógenos a lo largo de la vida mayor riesgo de cáncer de mama. Así una menarquía antes de los 12 años incrementa el RR entre 1,7-3,4. Cuando la menarquía tiene lugar después de los 17 años disminuye el RR a 0,3. La menopausia antes de los 45 años disminuye el RR entre 0,5-0,7. La menopausia a los 50 años presenta un efecto neutro: RR =1. Una menopausia por encima de los 55 años presenta un RR de 1,5. La ovariectomía a los 35 años disminuye el RR a 0,4. Menstruar más de 40 años incrementa el RR entre 2,5-5⁽⁶⁾.

Un hallazgo muy importante que emana del subgrupo de estrógenos solos, es que no se observó un aumento del riesgo de cáncer de mama durante los 7 años de tratamiento.

Con respecto a la enfermedad cardíaca coronaria (ECC) el riesgo acumulativo (en la rama de estrógenos y gestágenos) fue de un 29%, es decir, 7 casos más por 10.000 personas y año. La mayoría de estos casos fueron infartos no mortales. El riesgo acumulado de accidentes vasculares cerebrales (AVC) fue del 41%,

es decir, 8 casos más por 10.000 personas y año. Esta diferencia se apreció desde el segundo año y se mantuvo durante los años restantes de estudio. Las mujeres tratadas con estrógeno más gestágeno presentaron porcentajes dos veces superiores de tromboembolismo venoso (TEV) (Tabla I).

Para analizar estos riesgos tendríamos que recordar algunos detalles de la muestra estudiada: la edad media era de 63,2 años, 35% de las pacientes estaban con sobrepeso (IMC 25-29) y el 34% eran obesas (IMC > 30). Un 35% eran tratadas para la hipertensión, 12,3% de mujeres presentaban colesterol elevado y requerían medicación. Un 6,9% de las mujeres usaban estatinas y un 4% eran diabéticas. ¿Hasta qué punto podemos considerar estas mujeres tan sanas como los autores refieren?⁽⁷⁻¹⁰⁾

Otra cuestión que tendríamos que valorar es: ¿Qué es lo que prevenimos, la lesión o el accidente vascular? Para un biólogo vascular, el concepto de prevención primaria estaría en evitar una lesión. La prevención primaria para un cardiólogo sería evitar el evento. Esta diferencia podría explicar la ausencia de efecto protector de la TH en la población estudiada, que recordando la media de edad y las características de la muestra pone en duda el concepto de "sano", del título del artículo. Por lo tanto no puede excluirse un efecto protector en una población con un endotelio más saludable. De hecho, los riesgos fueron menores en el subgrupo de 50-59 años, pero en este subgrupo de edad comprendía solamente un 20% de la población estudiada. El 70% de la población era mayor de 60 años y es de suponer que el endotelio ya estaba más deteriorado.

El estudio WHI no consiguió demostrar la utilidad de esta formulación de la TH en este grupo poblacional, en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, que era el objetivo principal de ensayo.

El otro subgrupo del estudio WHI incluía las mujeres histerectomizadas⁽³⁾. En esta rama, el efecto de este tratamiento estrogénico ha sido neutro en general por lo que respecta a la enfermedad coronaria. A lo largo del estudio, se ha observado un ligero incremento de infarto cerebral. El riesgo aumentado de infarto cerebral es similar al encontrado en el brazo del estudio de estrógeno-progestágeno finalizado en el 2002 (Tabla II)^(11, 12).

TABLA II RESULTADOS DEL WHI -RAMA ESTRÓGENOS SOLOS (CASOS POR 10.000 PERSONAS-AÑO)

	RR	CEE	Controles
Ca mama	0,77	26	33
ECC	0,91	49	54
AVC	1,39	44	32
ETEmbol.	1,33	28	21
Fract. cadera	0,61	11	17
Ca. colon	1,08	17	16

JAM abril 04,291:1701-1771

PUNTOS FUERTES

No olvidemos los efectos beneficiosos que se obtuvieron en el estudio WHI. Se objetivó una reducción de las fracturas tanto vertebrales como de cadera y una reducción del cáncer de colon. Con respecto a las fracturas de cadera, el RR fue de 0,66 (0,45-0,98) con 10 casos en el grupo de TH y 15 casos en el grupo placebo, es decir, 5 casos menos por 10.000 personas año. El RR para las fracturas vertebrales fue de 0,66 (0,44-0,98) lo que representa 6 fracturas vertebrales menos por 10.000 mujeres-año. A nivel de hueso, es el único estudio randomizado que ha demostrado que disminuye el riesgo de fractura. En la rama de estrógenos solos también se objetivó una reducción de las fracturas.

Con respecto al cáncer de colon, el RR fue de 0,63 (0,43-0,92) con 10 casos en el grupo de TH y 16 casos en el grupo placebo, es decir, menos de 6 casos por 10.000 personas año (Tablas I y II).

INDICACIONES ACTUALES DE LA TH Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Nos basaremos en los posicionamientos de las diferentes sociedades científicas para las indicaciones de la TH: comunicado AEEM-SEGO sobre terapia hormonal. Madrid, 15 de Junio de 2008⁽¹³⁾; Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Octubre 08⁽¹⁴⁾; International Menopause Society; Marzo 2008⁽¹⁵⁾; Declaración de la Sociedad Norteamericana de Menopausia NAMS, Julio 08⁽¹⁶⁾.

Con las evidencias actuales se debe aceptar que no existe indicación de TH para la prevención primaria o secundaria, de la enfermedad cardiovascular. Es preciso señalar que los citados hallazgos se refieren a una población con una edad media de 63 años. No parecen, en principio, extrapolables a las mujeres con fallo ovárico prematuro (FOP), menopausia temprana, perimenopáusicas y postmenopáusicas recientes de menor edad.

Se mantiene por tanto la indicación en: mujeres con FOP, mujeres con sintomatología climática (síndrome neurovegetativo, atrofia urogenital)⁽¹⁷⁾, mujeres con menopausia reciente y con alto riesgo de osteoporosis (aunque existen alternativas que pueden ser consideradas, por lo que habrá que valorar de modo individualizado cada caso en función de la relación riesgo/beneficio), mujeres con riesgo elevado de osteoporosis que no toleren otras opciones terapéuticas y /o mujeres que por su propia decisión elijan el TH como opción terapéutica con un conocimiento adecuado de los riesgos y beneficios. Actualmente, las dosis empleadas se han reducido en comparación con las utilizadas en los años noventa, y cabe pensar que también se han disminuido los riesgos.

El tratamiento se debería iniciar en el momento en que se presente la indicación y mantenerse mientras persista la misma, siempre que los beneficios superen a los riesgos. Los datos del estudio WHI y otros estudios previos apoyan la seguridad del empleo de la TH, al menos durante los primeros 4-5 años, a partir de los 50 años. Es importante que quede claro este aspecto, ya que el tiempo de tratamiento realizado antes de los 50 años no cuenta. Los aspectos relacionados con la duración del tratamiento no se pueden extrapolar a mujeres con FOP ni menopausia temprana, siendo en estos casos muy importante que la mujer realice TH.

En los países industrializados, la esperanza de vida se sitúa alrededor de los 80 años. A medida que se incrementa la esperanza de vida, aumenta el número de mujeres en las que una tercera parte de esta, corresponden al período posmenopáusico.

En la menopausia hay que insistir en la necesidad de establecer medidas de salud, tal como la normalización de peso corporal, suprimir el tabaco, disminuir el consumo de alcohol y fomentar el ejercicio físico.

¿Con qué estrógeno y gestágeno?

Los estrógenos disponibles presentan diferente perfil metabólico y farmacocinético. No existen datos concluyentes para la elección del estrógeno a emplear.

Según la evidencia actual, la única finalidad de la asociación de gestágeno es la protección endometrial en presencia de útero o en casos concretos, como la endometriosis y el adenocarcinoma de endometrio en estadios iniciales.

Existen diferencias metabólicas y en el perfil de efectos clínicos entre los distintos gestágenos disponibles. No hay datos concluyentes para la valoración del riesgo-beneficio del gestágeno a emplear, pero hay evidencia de que la progesterona natural puede presentar ventajas respecto al acetato de medroxiprogesterona.

¿Cómo?

Existen diferentes vías de administración tanto del estrógeno como del gestágeno que presentan distintos perfiles metabólicos y farmacocinéticos.

La vía no oral parece ofrecer algunas ventajas, pero su relación beneficio-riesgo no se ha demostrado a largo plazo. En la elección de la vía se debería tener en cuenta, básicamente, la opinión de la mujer y otros factores (dislipemia, intolerancia, hipertensión, enfermedad biliar, atrofia urogenital). Debe tenderse a emplear la dosis mínima eficaz. En la actualidad hay datos que han demostrado que dosis inferiores a las estándar (las empleadas en el estudio WHI) pueden conseguir un alivio de los síntomas y mantener la masa ósea.

Pautas de administración

Las pautas pueden ser continuas en mujeres sin útero o secuenciales continuas o combinadas continuas en mujeres con útero.

Las pautas continuas son aquellas en las que se administra un estrógeno diariamente, de forma ininterrumpida. Las pautas secuenciales continuas son aquellas que se administran el estrógeno de manera continua y el gestágeno los 12 últimos días de cada mes. Estas pautas se establecen cuando el objetivo es tener pérdidas por privación cada mes. En la pauta combinada continua también se administran los estrógenos de manera continua y además los gestágenos también diarios. Con esta pauta conseguimos una atrofia

del endometrio y la paciente no tendrá el sangrado periódico. Puede ser que al inicio de la misma presente durante los primeros meses algunas pérdidas puntuales, que no tiene que preocupar a la usuaria. Cabe recordar que esta última pauta no se puede establecer hasta que haya pasado un año desde la última regla normal.

Una variación de estas pautas son las ciclosecuenciales en las que el gestágeno se administra únicamente cada tercer día, para regular negativamente la actividad proliferativa endometrial mediante la ocupación de los receptores de progesterona.

Dosis

Durante mucho tiempo se ha mantenido el criterio de administrar dosis que dieran lugar a concentraciones plasmáticas de estrógenos cercanas a las mínimas alcanzadas durante el ciclo menstrual. Parecía imprescindible para obtener los objetivos de la TH (control sintomático, prevención de la osteoporosis y enfermedades cardiovasculares). Antes de la aparición de los resultados de estudios randomizados y prospectivos de muestra amplia ya surgió la idea de que estos objetivos se podían obtener con dosis menores y con una menor incidencia de efectos secundarios^(18,19). Actualmente gana terreno la estrategia de ajustar la dosis administrada a la obtención de la indicación principal: el alivio o desaparición de los síntomas climatéricos.

Se considera una sustitución “plena” la que obtiene cifras circulantes de estrógeno equivalentes biológicamente a 50 pg/ml de 17-β-estradiol circulante. A pesar de que existen variaciones individuales en función de la absorción y metabolización, ello se obtiene con la administración diaria de 2 mg de valerianato de estradiol o 17-β-estradiol micronizado, o con la colocación de parches transdérmicos que liberen 50 µg diarios de esta sustancia. Como se ha señalado, los objetivos terapéuticos pueden obtenerse en un porcentaje significativo de mujeres con dosis menores. Por ello parece razonable ajustar la dosis de estrógeno a la respuesta clínica, administrando la dosis mínima necesaria.

La dosis de gestágeno debe ajustarse según la cantidad de estrógeno administrada y la potencia endometrial del gestágeno. Habitualmente existe una buena relación de proporciones, de modo que para una dosis 50% inferior de estrógeno será suficiente con la mi-

tad del gestágeno para ofrecer una buena protección endometrial. Así mismo la dosis de gestágeno también se tiene que ajustar si la pauta es secuencial continua o combinada continua. Existen preparados comerciales que ofrecen dosis bajas y también puede optarse por la división de los parches siempre que sea físicamente factible.

Actualmente disponemos de dosis ultrabajas de estrógenos vía oral que sería la equivalente a 12,5 pg/ml de estradiol. Este preparado ya viene comercializado con su gestágeno ajustado a la dosis de estrógeno, en pauta combinada continua⁽²⁰⁾.

¿Desde cuándo y hasta cuándo?

El tratamiento se debería iniciar en el momento en que se presente la indicación y mantenerse mientras persista y los beneficios superen a los riesgos. Los datos del estudio WHI y otros estudios previos apoyan la seguridad del empleo de la TH, al menos durante los primeros 4-5 años. Los aspectos relacionados con la duración del tratamiento no son aplicables a mujeres con FOP ni temprana.

CONCLUSIÓN FINAL

Los datos comunicados del estudio WHI han incrementado el grado de evidencia sobre los riesgos y beneficios del TH.

A tenor de los resultados obtenidos puede deducirse que en la actualidad no existe indicación de TH para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Finalmente, la individualización de las decisiones en la prescripción o suspensión del TH en cada mujer es esencial. Se deberá informar y valorar los beneficios y riesgos conocidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et. HERS Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- Anderson GT et al: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. Women's Health Initiative randomized controlled trial *JAMA* 2004;291:1701-12.
- Guinot Gasull M. Terapia hormonal posmenopáusica: reevaluación crítica e hipótesis unificada. *Update THS*. Julio 2005.
- Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-59.
- Marchant DJ. Risk factors. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21(4):561-86.
- Guinot M, Calaf J. Últimos resultados en tratamiento hormonal sustitutivo. Análisis del Women's Health Initiative (WHI). *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2003; 4(4):195-203.
- Guinot Gasull M, Durán Jordá M. Análisis del women's health initiative (whi): ¿tenemos que cambiar nuestra actitud?. En: *Tratamiento Hormonal a dosis baja*. Coordinadora M. Manubens Grau. Ediciones Mayo, S.A. 2004; p. 3-22
- Durán M, Guinot M., Baró F, Cuadros M, Fargas F, Roca B. Posición actual de la terapia hormonal. Unidad 2 del Curso de Formación continuada en Ginecológica y Obstetricia 2005. Sociedad Catalana de Obstetricia y Ginecología. Sociedad Española de Ginecología y obstetricia. Nexus médica S.L., 2005. Publicación on line.
- Baró F, Guinot M. Posición actual de la terapia hormonal: postWhi. recomendaciones de la AEEM". *Revista de Ginecología y Obstetricia Clínica* 2008;9(1):40-44.
- Netelovitz M. The clinical practice impact of the Women's Health initiative: political vs. biologic correctness. *Maturitas* 2003;44:3-9.
- Hays J, Ockene J et al. Effect of estrogen plus progestin on Health-Related Quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348:19.
- Bajo Arenas J, Ferrer Barriendos J. Comunicado AEEM-SEGO sobre terapia hormonal. Madrid, 15 de Junio de 2008.
- Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota informativa sobre terapia hormonal en la menopausia actualización de la información. Ref: 2008/16, 3 octubre 08.
- Pines A, et al. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007;10:181-194.

16. MAMS. Administración de estrógenos y progesterona en mujeres posmenopáusicas: Consenso de Julio de 2008 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia. *Climacterio* 11,65:223-251.
17. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review. *Climacteric* 2001;4:58-74.
18. Utian WH, Shoupe D, Bachman G, Pinkerton JV, Piccar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75:1065-1079.
19. Utian WH, Burry KA, Archer DF y cols. Efficacy and safety of low, standard and high dosages of an estradiol transdermal system compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:71-79.
20. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10(2):120-31.

Tratamientos no hormonales y locales

I. García-Penche

A pesar de que la menopausia se considera un proceso fisiológico unido al envejecimiento femenino, existe a partir de los 50-52 años, un cambio hormonal capital en la biología de la mujer, el cese del ciclo ovárico. Aparte de los síntomas neurovegetativos, los derivados de la atrofia genital o las molestias osteoarticulares, en esta fase se produce una aceleración de la pérdida ósea fisiológica, y aumentan las probabilidades de desarrollo de enfermedad cardíaca coronaria al desaparecer los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular, entre otros problemas.

Para el tratamiento del déficit estrogénico, desde hace décadas vienen utilizándose con éxito los estrógenos, solos o en combinación con gestágenos, en lo que se ha denominado terapéutica hormonal sustitutiva (THS).

Sin embargo, y a pesar de su indudable eficacia, los índices de seguimiento del tratamiento son relativamente bajos por parte de las pacientes: muchas de ellas renuncian a comenzar, y una proporción muy elevada lo abandonan pronto. En este fenómeno influyen de manera decisiva diversos factores: percepción de la menopausia y sus molestias como un hecho natural, miedo a los posibles efectos secundarios del tratamiento, temor a que el mismo pudiera producir cáncer, y en fin, la consideración del THS como una manipulación farmacológica de seguridad incierta. Sobre este panorama, la repercusión en los medios de la reciente interrupción de uno de los brazos del estudio Women's Health Initiative Trial (WHI), o el impacto del MillionWomen Study, o los últimos mensajes de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sa-

nitarios, por ejemplo, están conduciendo a un reforzamiento más que notable en la búsqueda de alternativas terapéuticas en este campo.

El número de publicaciones acerca de los efectos beneficiosos de la fitoterapia ha ido aumentando de manera espectacular en los últimos años, pasando de su uso empírico, a disponer de evidencias científicas que respaldan su empleo en algunos casos como alternativa a la terapia hormonal sustitutiva. Sin embargo, muchas de las conclusiones están basadas en estudios observacionales y no en ensayos clínicos.

ISOFLAVONAS Y MENOPAUSIA

Mecanismos de acción

Los fitoestrógenos son derivados polifenólicos pertenecientes al grupo de los isoflavonoides, sustancias de origen vegetal, similares desde el punto de vista estructural y funcional al 17- β -estradiol (Figura 1). Comparten la propiedad de unirse a receptores para estrógenos de los mamíferos debido a su analogía estructural con estas hormonas esteroideas. La afinidad de los isoflavonoides por el receptor para estrógenos es mil veces inferior a la del estradiol para el receptor alfa. Su unión para el receptor beta es tan sólo tres veces menor, por lo cual cabe esperar que sus acciones sean más marcadas en aquellos órganos y tejidos diana en los que predominen los receptores beta como son SNC, hueso, pared vascular y tracto urogenital, de la misma forma y al no tener prácticamente acción de ningún tipo sobre el receptor estrogénico

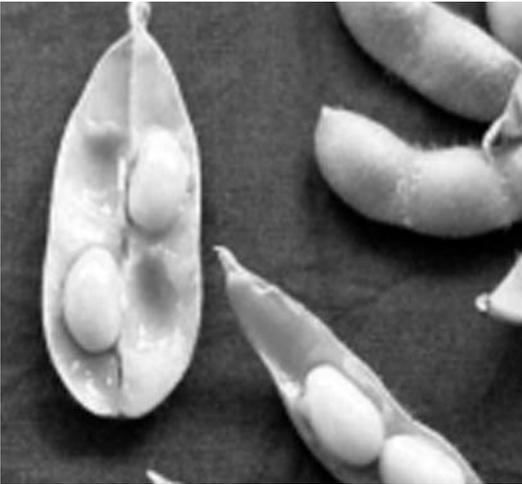


Figura 1.

alfa se evitaría la proliferación del tejido mamario y endometrial.

Existen cuatro clases químicas principales de fitoestrógenos: isoflavonas, lignanos, cumestanos y derivados del resorcinol. Son las isoflavonas las que en el momento actual ofrecen un mayor interés en cuanto a su posible utilización en la clínica.

En presencia del estradiol, las isoflavonas suelen comportarse como antagonistas estrogénicos, ya que la respuesta que provocan al unirse al receptor no es tan intensa como la inducida por el estrógeno endógeno, aunque esta afirmación varía según el tipo de tejido que se trate. Sin embargo, en ausencia de estradiol, los isoflavonoides pueden reproducir la respuesta estrogénica, comportándose entonces como agonistas.

Así pues deducimos que con toda seguridad podemos incluir a los fitoestrógenos en el grupo SERM.

En concentraciones 10 veces superiores a las requeridas para desencadenar la actividad transcripcional a los receptores, la genisteína se une a otros receptores nucleares no estrogénicos, los denominados receptores de la activación de peroxisomas (PPAR), implicados en los procesos de osteogénesis, adipogénesis, proliferación celular y apoptosis.

Además se encuentran implicados otros mecanismos, como el de su demostrada actividad antioxidante, con repercusiones positivas en el grado de oxidación de las lipoproteínas y formación de la placa de ateroma. Por otra parte, las isoflavonas inhiben distintas enzimas, como la tirosinasa; la importancia de este hecho reside en los procesos dependientes de la actividad de esta enzima (expresión de oncogenes, expresión de receptores para diversos factores de crecimiento, fosforilación de la tirosina, etc.). Igualmente, la genisteína inhibe otros sistemas enzimáticos relacionados con distintas fases de los procesos cancerosos, con el metabolismo hormonal y el del colesterol, así como con la producción de mediadores de la inflamación. Además de estas acciones de las isoflavonas, cabe citar, entre otras, las relativas al incremento en la producción de óxido nítrico, la disminución de las concentraciones intracelulares de calcio, el aumento de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina y la inhibición de la unión del tromboxano A2 a su receptor plaquetario. En conjunto, estas acciones, si bien algunas son discretas, podrían conferir a las isoflavonas un amplio perfil de actividad farmacológica.

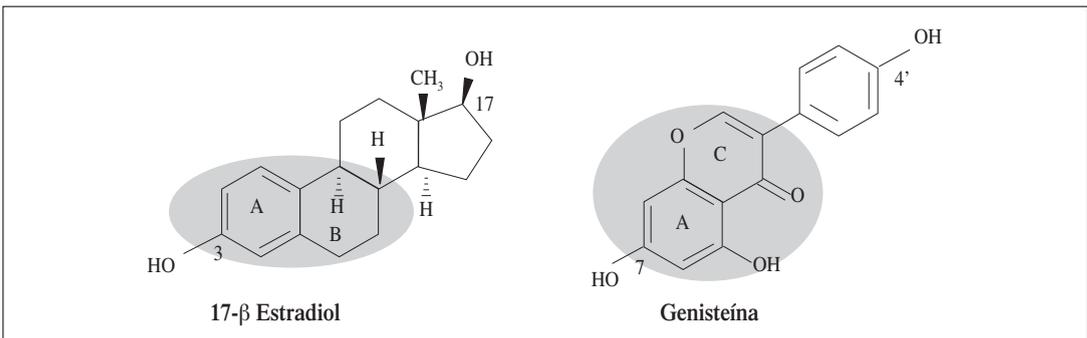


Figura 2.

TABLA I EFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS FITOESTRÓGENOS SOBRE LOS SOFOCOS

Autor/es	Diseño	Duración	Nº pacientes	Tratamiento	Resultados
Albertazzi et al.	Aleatorizado, d. ciego, control, placebo	12 semanas	104	76 mg isoflavonas, soja o placebo	45% reducc. sofocos (p<0,001)
Scambia et al.	Aleatorizado, d. ciego, control, placebo	6 semanas	39	50 mg isoflavonas soja o placebo	45% reducc. sofocos; 25% placebo (p<0,001)
Upmalis et al.	Aleatorizado, d. ciego, control, placebo	12 semanas	177	50 mg isoflavonas soja o placebo	28% reducc. sofocos (p<0,07)
Drapier-Faure et al.	Aleatorizado, d. ciego, control, placebo	16 semanas	75	70 mg isoflavonas soja o placebo	61% reducc. sofocos (p<0,01)
Van der Weijer et al.	Aleatorizado, d. ciego, control, placebo	12 semanas	30	80 mg isoflavonas trébol rojo o placebo	44% reducc. sofocos (p<0,01)

Sintomatología vasomotora

El síndrome vasomotor es el primero en aparecer con la instauración de la menopausia. Aparece en el 75-80% de las mujeres menopáusicas. Su incidencia es máxima durante el primer año tras el cese de la actividad estrogénica. Para muchos autores los síntomas vasomotores son considerados patognomónicos del síndrome climatérico. Los sofocos son el principal síntoma del cuadro vasomotor. El 85% de las mujeres los padecen como síntoma principal dentro del síndrome vasomotor y el 60% de ellas los toleran mal o muy mal. Son consecuencia de una pérdida intermitente del control vasomotor periférico. Se caracterizan por el enrojecimiento repentino de la piel, principalmente en tórax, cuello y cabeza, que asocia una sensación intensa de calor, profusión de sudoración, más marcada por la noche, de frecuencia variable, que se suelen distribuir regularmente a lo largo del día, dependen del ambiente y no necesitan factor desencadenante previo.

Los ensayos clínicos desarrollados son, en su mayoría, randomizados doble ciego frente a placebo. La duración del tratamiento es de 10 a 12 semanas y el aporte diario de isoflavonas está comprendido entre 50 y 76 mg. Estas dosis se han elegido basándose en las cantidades de isoflavonas aportadas por los productos alimenticios derivados de la soja, y que tienen una eficacia demostrada en las poblaciones asiáticas que no padecen sintomatología climatérica. Todos estos ensayos han demostrado, por una parte, la perfecta tolerancia de las isoflavonas de soja y, por

otra, su eficacia y por consiguiente su interés en el tratamiento de los sofocos en la menopausia.

Según los ensayos disponibles hasta la fecha, con el uso de dosis de isoflavonas en el rango de los 34 a los 100 mg/día, se obtienen mejorías sintomáticas en forma de una reducción en el número de sofocos diarios, que oscila entre un 30% y un 60% aproximadamente, muy probablemente relacionado con un efecto agonista estrogénico sobre el centro termorregulador hipotalámico.

Es importante constatar que en casi todos los estudios también el grupo control muestra un alivio de los síntomas, expresión de un claro –y por otra parte conocido– efecto placebo, pero que generalmente es de menor cuantía (entre el 20% y el 36%) que la observada en el grupo tratado. En ningún caso dejó de apreciarse una mejoría de los síntomas a lo largo del ensayo, lo que, sin perjuicio de los efectos de los fitoestrógenos, en parte podría también ser debido a la tendencia natural de los sofocos a mejorar con el paso del tiempo. En muchos ensayos⁽¹⁻⁹⁾ las diferencias encontradas entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo no resultaron significativas; probablemente en algunos casos el propio diseño del estudio haya condicionado este resultado (poco número de pacientes, escasez de síntomas requeridos para la inclusión en el estudio, etc.). En otra serie de ensayos⁽¹⁰⁻¹⁴⁾, sin embargo, los efectos positivos de los fitoestrógenos alcanzan sin duda significación estadística, si bien los niveles de mejoría no llegan a igualarse a los obtenidos con el tratamiento hormonal sustitutivo clásico a base de estrógenos (Tabla I).

En cuanto al posible uso de los fitoestrógenos para el tratamiento de otras manifestaciones clínicas de la menopausia (insomnio, cefalea, dolores articulares) no hay datos disponibles hasta la fecha en este sentido, si bien parece poco esperable un efecto clínico relevante, ya que parece ser que las mujeres japonesas tienen una incidencia de las mismas similar a la de las mujeres occidentales.

Síntomas derivados de la atrofia genital menopáusica

Por lo que respecta a los síntomas derivados de la atrofia genital menopáusica, las más bien escasas referencias específicas de la literatura no resultan del todo coincidentes sobre la evidencia de efectos tróficos clínicamente significativos por parte de los fitoestrógenos: si bien algunos estudios describen mejorías en cuanto a la sequedad vaginal con las isoflavonas⁽¹⁵⁾ otros no aprecian efectos relevantes o diferentes a los observados con placebo⁽¹⁶⁾. Y otro estudio⁽¹⁷⁾, aún hallando ciertas mejorías subjetivas en síntomas como frecuencia/urgencia urinaria, vaginitis y dispareunia, tampoco encontró diferencias con valor estadístico al comparar los datos entre el grupo de soja y el grupo control.

Un aspecto muy importante es el de los posibles efectos de los fitoestrógenos, en su cualidad de agonistas estrogénicos, sobre el endometrio. Los diversos ensayos realizados han podido demostrar la ausencia de efectos proliferativos endometriales de las isoflavonas, evaluados mediante la determinación ultrasónica del grosor endometrial⁽¹⁸⁻²⁰⁾, o bien mediante técnicas histeroscópicas o histológicas^(21,22), lo que está de acuerdo con la experiencia clínica de ausencia de sangrados en las pacientes bajo tratamiento con estas sustancias.

Isoflavonas y hueso

Evidencias de modelos animales, experimentos in vitro y datos epidemiológicos sugieren que las isoflavonas pueden tener un efecto beneficioso en el esqueleto en mujeres con valores bajos de estrógenos.

Estudios sobre la masa ósea

Un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 205 mujeres menopáusicas de edades comprendidas entre los 49 y los 65 años a las

que se administró un suplemento de isoflavonas derivadas de trébol rojo, durante 1 año, evidenció que la pérdida de densidad mineral ósea y de contenido mineral en la columna lumbar fue significativamente menor ($p = 0,03$ y $0,04$, respectivamente) en el grupo de tratamiento respecto a placebo; los marcadores de formación ósea aumentaron significativamente en el mismo grupo. No hubo cambios en otros marcadores ni en la composición mineral ni en la densidad mineral ósea a otro nivel⁽²³⁾. Otro ensayo clínico⁽²⁴⁾, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se diseñó para evaluar y comparar el efecto de la genisteína con la terapia hormonal en el metabolismo óseo y la densidad mineral ósea, en 90 mujeres menopáusicas sanas de entre 47-57 años de edad, con un T score < -1 en el cuello del fémur. La genisteína a dosis de 54 mg/día y el tratamiento hormonal (TH) (1 mg de E2 más 0,5 mg de noretisterona) aumentaron significativamente la densidad mineral ósea en el cuello femoral (genisteína: $3,6 \pm 3\%$; TH: $2,4 \pm 2\%$; placebo: $-0,65 \pm 0,1\%$; $p < 0,001$) y en la columna lumbar (genisteína: $3 \pm 2\%$; TH: $3,8 \pm 2,7$; placebo: $-1,6 \pm 0,3\%$; $p < 0,001$). La genisteína determinó un aumento de los marcadores de formación ósea ($p < 0,05$) y una disminución significativa de los marcadores de resorción ($p < 0,001$); la TH disminuyó los marcadores de formación ($p < 0,001$) y los marcadores de resorción (no significativa). Un tercer ensayo clínico⁽²⁵⁾, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 203 mujeres chinas posmenopáusicas, de edades comprendidas entre los 48 y los 62 años, cuyo objetivo era valorar el efecto de las isoflavonas en la pérdida de masa ósea, les administró placebo a dosis media (0,5 g de extracto de soja y 40 mg de isoflavonas/día) y dosis alta (1 g de extracto de soja y 80 mg de isoflavonas/día) durante 1 año. Se observó una tasa más alta de cambio en el contenido mineral óseo en trocánter y la cadera total ($p < 0,05$) en las mujeres a las que se administró la dosis alta. Un análisis estratificado mostró que este efecto se produjo sólo en las mujeres que tenían más bajo el contenido mineral óseo inicial.

Estudios sobre los marcadores bioquímicos

Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en 55 mujeres con cáncer de mama, analizó el efecto de placebo o 114 mg/día de isoflavonas durante 3 meses en los marcadores de resorción (piridolina [pyr],

TABLA II EFECTOS DE LOS FITOESTRÓGENOS SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Autor/es	Duración sem.	Nº pacientes	Tratamiento	Resultados
Potter et al.	24	66	55 mg isoflavon/ 90 mg placebo	2,2 % aumento DMO lumbar (p<0,05) vs plac.
Alekel et al.	24	69	40 mg/ 80 mg isoflavonas soja o plac	No Δ. en DMO/CMO pérdida sig. en placebo (p<0,01)
Gallagher et al.	36	65	0/52/96 mg isoflavonas soja	No cambios en DMO lumbar ni femoral
Atkinson et al.	48	205	42 mg isoflavonas trébol rojo	Pérdida de DMO/CMO menor sig. (p<0,04) frente a placebo (lumbar). Δ marcadores de formación ósea
Chiechi et al.	24	187	Isoflavonas soja/THS/placebo	No mejoría significativa en DMO. Soja y THS < pérdida trabecular. Soja > densidad cortical

deoxipiridolina [Dpyr] y telopéptido N terminal del colágeno tipo I) y de formación ósea (fosfatasa alcalina específica, propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I, y propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I). Se observó en el grupo de tratamiento una disminución de pyr del 9% (p = 0,001) y de Dpyr del 5% (p = 0,008). Comparado con el grupo placebo, la disminución de Dpyr fue estadísticamente significativa (p = 0,002). La disminución de pyr (p = 0,082) y del telopéptido N terminal del colágeno tipo I (p = 0,082) mostraron tendencia hacia la significación. Los marcadores de formación no se modificaron durante el estudio⁽²⁶⁾.

Estudios sobre las fracturas

Sólo se dispone de un estudio⁽²⁷⁾ que analiza la asociación entre el consumo de soja en la dieta y el riesgo de fractura en 24.403 mujeres chinas sin historia de fractura ni cáncer, pertenecientes a una cohorte de 75.000 mujeres chinas con edades comprendidas entre los 40 y los 70 años (Shangai Women' Health Study). Se valoró la ingesta habitual de comida de soja al inicio y durante el seguimiento mediante un cuestionario validado. El riesgo relativo (RR) de fractura se relacionó inversamente con el quintil de ingesta de soja (a menor ingesta, mayor riesgo). El RR de fractura comparando los quintiles extremos de ingesta de proteína de soja fue de 0,52 (0,38-0,70) para mujeres en los 10 primeros años de menopausia y de 0,71 (0,56-0,89) para las mujeres con menopausia lejana.

Isoflavonas y sistema cardiovascular

Los efectos beneficiosos que se han descrito para los fitoestrógenos estarían relacionados con:

1. Las modificaciones en el perfil lipídico.
2. Efecto directo a nivel vascular.
3. Efecto antioxidante.

La morbimortalidad cardiovascular asciende bruscamente en las mujeres tras la menopausia hasta convertirse en una de las principales causas de muerte en los países occidentales, habiéndose barajado el cese del papel protector de los estrógenos como una de las posibles causas de este hecho. Por otra parte, existen ciertas evidencias que parecen asociar los fitoestrógenos de la dieta con efectos globalmente beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, y que podrían ayudar a explicar la menor incidencia de enfermedades cardiovasculares observadas en la población asiática y en los individuos de hábitos vegetarianos. Así, en trabajos de experimentación animal sobre primates, la suplementación dietética con proteína de soja rica en isoflavonas consiguió una reducción de valores de colesterol total, LDLc y VLDLc, así como un incremento del HDLc, de mayor cuantía en las hembras; también la suplementación con proteína de soja conteniendo isoflavonas en monos sometidos a una dieta aterogénica, previno el desarrollo de lesiones de aterosclerosis coronaria. Otros investigadores compararon los efectos de las isoflavonas con los de los estrógenos en monas ovariectomizadas: tras 3 años de tratamiento, aparte de una reducción en los niveles de colesterol en ambos grupos de tratamiento, un aumen-

to en los triglicéridos en el grupo de estrógenos y un incremento en los niveles de HDL-c en el grupo de isoflavonas, se observó que en el grupo control el 63% de los individuos presentaron una progresión significativa de las lesiones arterioscleróticas, hecho que sólo se dió en el 39% del grupo de isoflavonas y en el 35% del grupo tratado con estrógenos conjugados equinos⁽²⁸⁾. Finalmente, otro estudio sobre monas ovariectomizadas a las que se administró proteína de soja confirmó los efectos positivos sobre el perfil lipídico ya citados, y observó una reducción significativa en los niveles de peroxidación lipídica arterial en la aorta. En cuanto a los ensayos clínicos realizados sobre humanos, si bien algunos estudios (en su mayoría realizados sobre población normocolesterolémica) no han podido demostrar efectos claros sobre los lípidos plasmáticos, la mayoría sugieren que la suplementación alimentaria con proteína de soja conteniendo isoflavonas produce efectos globalmente favorables sobre el perfil lipídico. Washburn y cols. realizaron un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, cruzado y doble ciego en 51 mujeres postmenopáusicas con cifras normales de colesterol y normotensas y encontraron un descenso de un 6% en las cifras de colesterol total y de un 7% en las de LDL-c. No hubo cambios significativos en los triglicéridos y en el HDL-c, pero sí un descenso de la tensión arterial diastólica cuando se administró la dosis de 34 mg de isoflavonas fraccionada en dos dosis al día. Un metaanálisis realizado sobre 38 ensayos clínicos controlados, que como media administraban 47 g/día de proteína de soja en la dieta, encontró reducciones medias del colesterol total (9,3%), del LDLc (12,9%) y de los triglicéridos (10,5%), con un aumento del 2% del HDLc. Este metaanálisis concluyó sugiriendo que los fitoestrógenos de la soja serían los responsables del 60-70% de los efectos observados. Finalmente, la magnitud de la mejoría en los niveles de LDLc parece estar directamente relacionada con los niveles iniciales de colesterol, y sería además dosis-dependiente, es decir, proporcional a la cantidad de soja ingerida.

Existen algunos ensayos clínicos realizados específicamente sobre menopáusicas hipercolesterolémicas, que potencialmente serían las más beneficiadas por el tratamiento: en uno de ellos, un ensayo aleatorizado, doble ciego, en el que las pacientes recibieron harina de trigo o harina de soja, se apreció una ligera

reducción del colesterol total en ambos grupos que no llegó a alcanzar significación estadística, no encontrándose tampoco diferencias en cuanto a los niveles de triglicéridos ni de HDLc⁽¹⁷⁾. Contrariamente, en otro estudio aleatorizado en el que participaron 66 mujeres menopáusicas a las que se les administró un suplemento proteico de origen láctico, o bien de proteína de soja normal o con un contenido reducido de fitoestrógenos; ambas dietas a base de soja redujeron el LDLc y VLDLc y elevaron el HDLc significativamente con respecto al grupo control. Sin embargo, no hubo cambios en cuanto a los niveles de colesterol total. En otro estudio de diseño similar, los grupos tratados con soja tuvieron mejores perfiles lipídicos al final del ensayo (descenso desde la basal de un 8,2% del colesterol no-HDL, y aumento del 4,4% del HDLc), pero tampoco se modificó el colesterol total con el tratamiento⁽²⁹⁾. Esta ausencia de cambios en los niveles de colesterol total se vuelve a confirmar en un estudio reciente⁽³⁰⁾. A este respecto, tan solo un ensayo encuentra una reducción significativa del mismo ($p = 0,005$) en un grupo de menopáusicas tratadas con proteína de soja con 80 mg/día de isoflavonas, al compararlas con otro grupo tratado con proteína de soja desprovista de las mismas⁽³¹⁾.

En resumen, y si bien no existe unanimidad acerca de la influencia real de la suplementación dietética con isoflavonas sobre el patrón lipídico, en términos generales puede afirmarse que presentan unos efectos discretamente favorables sobre los lípidos plasmáticos. En consonancia con este hecho, la Food and Drug Administration Americana autorizó en octubre de 1999 que los productos a base de soja pudieran anunciar en la etiqueta que “el consumo de 25 g/día de proteína de soja, como parte de una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, puede reducir el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria”.

Independientemente de la influencia de la soja y sus derivados sobre los lípidos plasmáticos, existen otros posibles mecanismos mediante los cuales su consumo puede resultar protector sobre el sistema cardiovascular. Así, la suplementación dietética con proteína de soja rica en fitoestrógenos mejora la reactividad vascular en monas sometidas a dieta aterogénica, un efecto de carácter similar al observado con la THS. El efecto parece dependiente del contenido en isoflavonas de la soja, y no se observa cuando los animales son ali-

mentados con proteína de soja desprovista de los fitoestrógenos. Un estudio *in vitro* realizado sobre arterias coronarias de conejo demostró que el efecto es probablemente debido a un mecanismo de bloqueo de los canales de calcio⁽³²⁾, aunque es también posible que esté implicado el receptor estrogénico beta⁽³³⁾. Y en ensayos clínicos realizados sobre humanos, se ha observado que las isoflavonas, bien procedentes de la soja o bien del trébol rojo, producen una mejora en la compliance arterial sistémica en menopáusicas^(34,35). También la administración de genisteína a menopáusicas sanas mejoró la función endotelial a juzgar por el incremento observado a los 6 meses de tratamiento de la vasodilatación mediada por flujo, hecho que se acompañó de un aumento en los niveles de nitritos/nitros y una disminución de los valores plasmáticos de endotelina-1, en una mejoría similar a la obtenida con el THS^(36,37). Efectos parecidos se observaron también al administrar genisteína o daidzeína vía intravenosa a hombres y mujeres no menopáusicas sanos, de manera dosis-dependiente, y con potencia similar a la del 17-beta-estradiol⁽³⁸⁾. Contrariamente, un ensayo sobre 20 menopáusicas sanas a las que se administró una tableta de 80 mg de isoflavonas al día no pudo demostrar efectos vasodilatadores medidos por ultrasonidos tras 8 semanas de tratamiento⁽³⁹⁾. Del mismo modo, los fitoestrógenos han mostrado efectos antiagregantes plaquetarios *in vitro*, bien por su actividad como inhibidor de la tirosinkinasa, o bien por inhibición de la unión del tromboxano A-2 a su receptor plaquetario, lo que resultaría en una teórica acción antitrombótica de los mismos. Esta acción ha sido comprobada con respecto a la genisteína sobre un modelo experimental de ratón, con una eficacia similar a la del ácido acetilsalicílico⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, un estudio clínico sobre 20 varones sanos suplementados con 60 g/día de proteína de soja durante 28 días, no mostró efectos significativos sobre la agregación plaquetaria *in vivo*. Por otra parte, un preparado dietético a base de soja rico en isoflavonas (56 mg/día) administrado a sujetos sanos no modificó significativamente los niveles de fibrinógeno, la actividad del factor VII ni la actividad del PAI tipo 1, factores todos ellos bien conocidos de riesgo coronario⁽⁴¹⁾. Finalmente, las isoflavonas presentan propiedades antioxidantes, lo que les confiere un papel positivo como inhibidores de los procesos de peroxidación lipídica a nivel de la pared arterial en animales de ex-



Figura 3.

perimentación, fenómeno crucial en la patogenia de la aterosclerosis. También en humanos se ha podido comprobar un efecto inhibidor de la proteína de soja con sus isoflavonas o de la genisteína aislada sobre la oxidación de la LDL-c⁽⁴²⁾. Y sobre modelos experimentales de infarto de miocardio se ha comprobado que la suplementación con genisteína purificada reduce la extensión de las lesiones isquémicas, efecto probablemente mediado por esta acción antioxidante.

Queda, sin embargo, por establecer la importancia real de estos hallazgos en la práctica clínica, y faltan todavía los estudios a largo plazo para determinar los efectos de la suplementación con soja o sus isoflavonas sobre la morbimortalidad cardiovascular.

CIMICIFUGA RACEMOSA Y MENOPAUSIA

La cimicifuga, herbácea de los bosques de Norteamérica se da también en Europa y norte de Asia y pertenece a la familia de las ranunculáceas. Los indios norteamericanos usaban el cocimiento de la raíz para los trastornos de la mujer relacionados con la menstruación y la menopausia. El principio activo vegetal lo constituyen la raíz y los rizomas, a cuyo color negro se debe su nombre vulgar en inglés "Black cohosh".

Mecanismos de acción

Los mecanismos de acción de los componentes de la cimicifuga no están del todo esclarecidos, pero pa-

rece descartarse su interacción con receptores estrogénicos α y β , receptores de progesterona y andrógenos. Parecen ejercer una acción tejido-selectiva sin efectos estrogénicos sistémicos y su mecanismo de acción puede ser descrito como un Fito-SERM natural (*Selective Estrogen Receptor Modulador*). Además tiene como dianas los receptores del SNC, mediante la modulación de neurotransmisores. En este sentido ejerce acción sobre los recetores D_2 dopaminérgicos del SNC, con efecto agonista sobre los receptores $5 HT_{1\alpha}$ serotoninérgicos y μ opioide con el resultado del alivio de las crisis vasomotoras secundarias al descenso de los niveles estrogénicos en la menopausia, más marcado en aquellas mujeres con sofocos más severos.

Estudios abiertos, no comparativos, controlados y randomizados, señalan que el empleo de cimicifuga a dosis de 40 mg/día fraccionada en 2 tomas es eficaz en el alivio de la sintomatología climatérica.

No hay evidencia científica que sugiera acción de la CR sobre el epitelio vaginal, endometrio, función cognitiva o piel.

A nivel de hueso, la evidencia disponible es escasa y basada en estudios clínicos de muy corta duración, por lo que no permiten establecer conclusiones.

La CR no induce cambios con significación clínica en el perfil lipídico, no habiendo demostrado incremento de los efectos cardiovasculares adversos.

OTROS TRATAMIENTOS NO HORMONALES

Antidepresivos

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI): fluoxetina, paroxetina.
- Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI): venlafaxina, duloxetina.

Veralapride

El veralapride, antagonista sintético de la dopamina activo en el hipotálamo, es un fármaco con una eficacia ampliamente demostrada en los sofocos, reduciendo los mismos, a dosis de 100-200 μ g/día, en un 65% de las mujeres. Su empleo supone un aumento de la prolactina con lo que, ocasionalmente, produce galactorrea y mastodinia.

	C. racemosa	Estrógeno
Síntomas climatéricos	+	+
Hormonas		
LH	-	+
FSH	-	+
Estradiol	-	+
Prolactina	-	+
SHBG	-	+
Órganos reproductivos		
Endometrio	-	+
Vagina	-	+
Mama		
Líneas celulares	-↓	+
Tumores mamarios	-(↓)	+

Figura 4. Influencia de la cimicifuga racemosa en diferentes órganos diana.

Antagonistas alfa-2-adrenérgicos

Dentro de los agonistas alfa-2-adrenérgicos, la clonidina es un derivado imidazólico utilizado a dosis elevadas como antihipertensivo por su acción alfa-adrenérgica periférica y por la estimulación de los receptores alfa presinápticos a nivel del SNC.

A dosis bajas reducen la secreción de NORA a nivel hipotalámico (implicada en alteraciones en el centro termorregulador) evitando de esta manera el sofoco. Esta acción estaría mediada por los receptores alfa. Los efectos secundarios que se pueden presentar son sequedad de boca, mareo e hipertensión.

El otro fármaco alfa-2-adrenérgico empleado en el tratamiento de los sofocos es el alfa-metildopamina (250 mg/8 h), fármaco también antihipertensivo, con capacidad de producir alfa-metilnoradrenalina que estimularía los receptores alfa-adrenérgicos centrales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL, McGrath BP, Tede HJ. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 2000;3:161-7.
2. St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause* 2001;8:17-26.

3. Balk JL, Whiteside DA, Naus G, De Ferrari E, Roberts JM. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9:238-42.
4. Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Vigano P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil Steril* 2003; 79:1112-7.
5. Burke GL, Legault C, Anthony M, Bland DR, Morgan TM, Naughton MJ, et al. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause* 2003;10:147-53.
6. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:207-14.
7. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, La Vasseur BI, Swan D, Krupp KR, Miller KD, Novotny PJ. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Treatment Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:1068-74.
8. Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, Wattie A, Prior JC. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:1449-55.
9. Nikander E, Kilkkinen A, Metsa-Heikkilä M, Adlercreutz H, Pietinen P, Tiitinen A, et al. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet Gynecol* 2003;101:1213-20.
10. Scambia G, Mango D, Signorile PG, Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000;7:105-11.
11. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000;7:236-42.
12. Han KK, Soares JM, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynaecol* 2002;99:389-94.
13. Drapier-Faure E, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002;9:329-34.
14. van de Weijer PH, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2002; 42:187-93.
15. Albert A, Altare C, Baro F, Buendía E, Cabero A, Canelo MJ, et al. Efficacy and safety of a phytoestrogen preparation derived from *Glycine max* (L.) Merr in climacteric symptomatology: a multicentric, open, prospective and non-randomized trial. *Phytomedicine* 2002; 9: 85-92. *Revista de Fitoterapia* 2004;4(1):23-38 35.
16. St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause* 2001;8:17-26.
17. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases postmenopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995;21:189-95.
18. Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Vigano P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil Steril* 2003; 79:1112-7.
19. Scambia G, Mango D, Signorile PG, Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000;7:105-11.
20. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000;7:236-42.
21. Balk JL, Whiteside DA, Naus G, De Ferrari E, Roberts JM. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9:238-42.
22. Gilabert J, Abad A, Coloma F, Costa S, Payá V, Diago V, Gilabert-Estellés J. Estudio prospectivo histeroscópico de la acción de las isoflavonas sobre el endometrio. *Acta Gin* 2002;49:217-20.
23. Atkinson CH, Compston JE, Day NE, Dowsett M,ingham SA. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2004;79:326-33.
24. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002;9:329-34.

- sal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002;17:1904-1912.
25. Chen YM, Ho SC, Lam SSH, Ho SSS, Woo JLF. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4740-7.
 26. Nikander E, Metsä-Heikkilä M, Ylikorkkala O, Tiitinen A. Effects of phytoestrogens on bone turnover in postmenopausal women with a history of breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1207-12.
 27. Zang X, Shu XO, Li H, Yang G, Li Q, Gao YT, et al. Prospective cohort study of soya food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005;165:1890-5.
 28. Clarkson TB, Anthony, MS, Morgan TM. Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:41-7.
 29. Baum JA, Teng H, Erdman JW Jr, Weigel RM, Klein BP, Persky VW, Freels S, Surya P, Bakhit RM, Ramos E, Shay NF, Potter SM. Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell LDL receptor mRNA in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998;68:545-51. *Revista de Fitoterapia* 2004;4(1):23-38 37.
 30. Dewell A, Hollenbeck CB, Bruce B. The effects of soy-derived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:118-121.
 31. Gardner CD, Newell KA, Cherin R, Haskell WL. The effect of soy protein with or without isoflavones relative to milk protein on plasma lipids in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:728-35.
 32. Figtree GA, Griffiths H, Lu YQ, Webb CM, McLeod K, Collins P. Plant-derived estrogen relax coronary artery in vitro by a calcium antagonist mechanism. *Am J Coll Cardiol* 2000;35:1977-85.
 33. Makela S, Savolainen H, Aavik E, Myllarniemi M, Strauss L, Taskinen E, Gustafson JA, Hayry P. Differentiation between vasculoprotective and uterotrophic effects of ligands with different binding affinities to estrogen receptors alpha and beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7077-82.
 34. van der Schouw YT, Pijpe A, Lebrun CEI, Bots ML, Peeters P, van Staveren WA, et al. Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1316-22.
 35. Teede HJ, McGrath BP, DeSilva L, Cehun M, Fassoulakis A, Nestel PJ. Isoflavones reduce arterial stiffness. A Placebocontrolled study in men and postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1066-7.
 36. Squadrito F, Altavilla D, Morabito N, Crisafulli A, D'Anna R, Corrado F, et al. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2002;163:339-47.
 37. Squadrito F, Altavilla D, Crisafulli A, Saitta A, Cucinotta D, Morabito N, et al. Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Med* 2003;114:470-6.
 38. Walker HA, Dean TS, Sanders TAB, Jackson G, Ritter JM, Chowienczyk PJ. The phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17 β -estradiol. *Circulation* 2001;103:258-62.
 39. Simons LA, von Konigsmark M, Simons J, Celermajer DS. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2000;85:1297-301.
 40. Kondo K, Suzuki Y, Ikeda Y, Umemura K. Genistein, an isoflavone included in soy, inhibits thrombotic vessel occlusion in the mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation. *Eur J Pharmacol* 2002;455:53-7.
 41. Sanders TA, Dean TS, Grainger D, Miller GJ, Wiseman H. Moderate intakes of intact soy protein rich in isoflavones compared with ethanol-extracted soy protein increase HDL but do not influence transforming growth factor beta (1) concentrations and hemostatic risk factors for coronary heart disease in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;76:373-7.
 42. Jenkins DJA, Kendall CWC, Garsetti M, et al. Effects of soy protein food on low density lipoprotein oxidation and ex vivo sex hormone receptor activity-a controlled crossover trial. *Metabolism* 2000;49:537-43.



NOMBRE DEL MEDICAMENTO KILOR 40 mg Granulado KILOR 80 mg Granulado **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada sobre de KILOR 40 mg granulado contiene 300 mg (aprox.) de Ferrimanitol ovoalbúmina (equivalente a 40 mg de Fe²⁺). Cada sobre de KILOR 80 mg granulado contiene 600 mg (aprox.) de Ferrimanitol ovoalbúmina (equivalente a 80 mg de Fe²⁺). Excipientes: Esencia de plátano, etil vainillina, lactosa, cloruro sódico y sacarosa. **DATOS CLÍNICOS Indicaciones terapéuticas** KILOR 40 mg Granulado: Profilaxis y tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro. KILOR 80 mg Granulado: Tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro. **Posología y forma de administración** KILOR 40 mg Granulado: Adultos: 1 sobre diario después de la comida principal. Niños mayores de 3 años: 1/2 sobre diario después de la comida principal. Niños menores de 3 años: 1/4 sobre diario después de la comida principal. KILOR 80 mg Granulado: Adultos: 1 sobre diario después de la comida principal. Viértase el contenido del sobre en 200 ml de agua y agítase hasta conseguir una disolución uniforme. La solución debe ingerirse inmediatamente. **Contraindicaciones** No debe administrarse en casos de: • Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del medicamento. Este medicamento contiene ovoalbúmina y, por tanto, no debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad a proteínas del huevo. • Hemosiderosis y hemocromatosis. • Anemias no relacionadas con déficit de hierro, tales como anemia aplásica, hemolítica y sideroblástica. • Pancreatitis crónica y cirrosis hepática. **Advertencias y precauciones especiales de empleo** Se administrará con precaución a pacientes con úlcera gastro-duodenal, inflamaciones intestinales o insuficiencia hepática. **Advertencias sobre excipientes:** Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa o galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), insuficiencia de sacarasa-isomaltasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción** Puede observarse una disminución mutua de la absorción oral, tras la administración conjunta de tetraciclinas o penicilamina con preparados de hierro. Los preparados de hierro pueden disminuir la absorción de las sales de calcio, quinolonas (ciprofloxacina, etc) y levodopa. Los antiácidos pueden disminuir la absorción oral de los preparados de hierro. La toma de cualquiera de estos medicamentos se distanciará como mínimo 2 horas de la administración de KILOR. KILOR no debe ser administrado conjuntamente con leche ni derivados lácteos. **Embarazo y lactancia** Se han administrado dosis diarias de 300 mg de ferrimanitol ovoalbúmina en dos ensayos clínicos controlados a mujeres embarazadas. En uno de estos ensayos se administró dicho principio activo a 172 pacientes embarazadas desde la semana 24 de gestación a la semana 32. En un segundo ensayo clínico se administró a 201 pacientes embarazadas desde la semana 12 de gestación hasta el parto. En ningún caso se detectaron problemas para el feto. No se dispone de datos referentes a la excreción de ferrimanitol ovoalbúmina por la leche materna. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas** La influencia de KILOR sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas** Ocasionalmente, han sido descritas molestias gastrointestinales (dolor epigástrico, náuseas, estreñimiento o diarrea), que suelen remitir al disminuir la dosis administrada o, en su caso, tras la suspensión del tratamiento. Deposiciones con pigmentación negra. Se ha descrito un único caso de elevación de enzimas hepáticas. **Sobredosis** No se han notificado casos de sobredosis. En caso de sobredosificación, podría producirse un cuadro de irritación gastrointestinal con náuseas y vómitos. Se recomienda un tratamiento sintomático y la rápida eliminación del fármaco no absorbido. **DATOS FARMACÉUTICOS Incompatibilidades** No se han descrito. **Precauciones especiales de eliminación** Ninguna especial **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** LABORATORIOS MENARINI, S.A. C/ Alfonso XII, 587 08918 Badalona (Barcelona) España Representante legal: Gudotti Farma S.L.U. C/ Alfonso XII, 587 08918 Badalona (Barcelona) España **PRESENTACIONES Y PVP** KILOR 40 mg Granulado, envase de 30 sobres: PVP/IVA: 14,36 euros KILOR 80 mg Granulado, envase de 15 sobres: PVP/IVA: 14,05 euros **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por la Seguridad Social con aportación normal. **TEXTO REVISADO** Febrero de 2009



Bibliografía 1. López de Ocariz A, Simón M, Balsera P, Díaz M, García Quetglas E, Gimeno M, et al. Clinical pharmacokinetics of ferric natural protein in iron-deficient females. Clin Drug Invest. 1998; 15(4): 319-325. 2. Idoate Gastearena MA, Gil AG, Azqueta A, Coronel MP, Gimeno M. A comparative study on the gastroduodenal tolerance of different antianaemic preparations. Hum Exp Toxicol. 2003;22(3):137-41. 3. Ficha técnica.

DENOMINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD ENANTYUM 12,5 mg, comprimidos recubiertos ENANTYUM 25 mg, comprimidos recubiertos ENANTYUM 25 mg, granulado para solución oral COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Cada comprimido contiene: Dextetoprofeno trometamol 18,45 mg o 36,9 mg correspondientes a dextetoprofeno 12,5 ó 25 mg respectivamente. Excipientes: Almidón de maíz, celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico, diestearato de glicerol, hipromelosa, dióxido de titanio, propilenglicol, macrogol 6000. Cada sobre de granulado para solución oral contiene: Dextetoprofeno trometamol 36,9 mg correspondientes a dextetoprofeno 25 mg respectivamente. Excipientes: glicirricinato amónico, neohesperidina dihidroclorato, amarillo de quinoleína (E-104), aroma de limón, sacarosa y la sílice. Contiene 2,5 g de sacarosa por sobre. **FORMA FARMACEÚTICA** Comprimidos recubiertos. ENANTYUM 12,5 mg: comprimidos recubiertos, blancos y redondos. ENANTYUM 25 mg: comprimidos recubiertos ranurados, blancos y redondos. El comprimido se puede dividir en mitades iguales. Granulado para solución oral ENANTYUM 25 mg: Sobres conteniendo un granulado de color amarillo limón. **DATOS CLÍNICOS Indicaciones terapéuticas** Tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve o moderada, tal como dolor musculoesquelético, dismenorrea, odontalgia. **Posología y forma de administración** Población general (adultos) De acuerdo con la naturaleza e intensidad del dolor, la dosis recomendada es generalmente de 12,5 mg cada 4 - 6 horas, ó de 25 mg cada 8 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 75 mg. Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). ENANTYUM no está destinado para su uso a largo plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático. La administración conjunta con alimentos retrasa la velocidad de absorción del fármaco, por esto en caso de dolor agudo se recomienda la administración como mínimo 30 minutos antes de las comidas. Ancianos En pacientes ancianos se recomienda iniciar la terapia a la dosis más baja (dosis diaria total 50 mg). La dosis puede incrementarse hasta la recomendada para la población general, una vez comprobada la buena tolerabilidad. Disfunción hepática En pacientes con disfunción hepática leve a moderada, la terapia debe iniciarse a dosis reducidas (dosis diaria total 50 mg) y ser monitorizada cuidadosamente. ENANTYUM no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa. Disfunción renal En pacientes con disfunción renal leve la dosis inicial debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. ENANTYUM no se debe utilizar en pacientes con disfunción renal moderada o severa. Niños y adolescentes ENANTYUM no ha sido estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños ni adolescentes. **Contraindicaciones** ENANTYUM no se administrará en los siguientes casos: -hipersensibilidad al dextetoprofeno, a cualquier otro AINE o a cualquiera de los excipientes del producto. -pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico, u otros AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico. -pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados). -pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos. -pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulceroosa. -pacientes con historia de asma bronquial. -pacientes con insuficiencia cardíaca grave. -disfunción renal moderada a grave. -disfunción hepática grave. -pacientes con diatesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación. -durante el embarazo o lactancia. **Advertencias y precauciones especiales de empleo** La seguridad de uso en niños y adolescentes no ha sido establecida. Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas. Debe evitarse la administración concomitante de ENANTYUM con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz mínima durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas (ver "Posología y forma de administración" y riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante). Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con ENANTYUM cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación (ver "Contraindicaciones") y en ancianos. Uso en ancianos: los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver "Posología y forma de administración"). Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible. Como en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dextetoprofeno trometamol. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal. Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulceroosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad (ver "Reacciones adversas"). En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (Ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), (ver siguiente y "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los ancianos, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobre todo en las etapas iniciales del tratamiento. Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes tipo dicumarínico, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dextetoprofeno trometamol en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la homeostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Como todos los AINE puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la SGOT y SGTP. En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento. Se recomienda administrar con precaución ENANTYUM en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo. Como otros AINE dextetoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas. Debe administrarse con precaución en pacientes con alteraciones de las funciones hepática y/o renal, así como en pacientes con historia de hipertensión y/o fallo cardíaco. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática (ver "Posología y forma de administración"). Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder confirmar o excluir dicho riesgo en el caso de dextetoprofeno trometamol. En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con Enantyum si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores). Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se interrumpirá la administración de ENANTYUM tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Como otros AINE, el uso de dextetoprofeno trometamol puede disminuir la fertilidad femenina y no se recomienda su uso en mujeres que deseen quedarse embarazadas. En mujeres que presenten dificultades para concebir o en estudio por infertilidad, deberá considerarse la retirada de dextetoprofeno trometamol. ENANTYUM 25 mg granulado para solución oral contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o con insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general: Asociaciones no recomendadas: -Otros AINE, incluyendo elevadas dosis de salicilatos (< 3 g/día); la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. -Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo") debido a la elevada unión del dextetoprofeno a proteínas plasmáticas, a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente. Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente. -Corticosteroides: existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). -Lito (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del lito en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del lito). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dextetoprofeno. -Metotrexato, administrado a elevadas dosis de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. -Hidantoínas y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados. Asociaciones que requieren precaución: -Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II): el dextetoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. Ej. pacientes deshidratados o ancianos con compromiso de la función renal), la administración conjunta de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECA's o antagonistas ARA-II puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dextetoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). -Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser cuidadosamente monitorizado. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en ancianos. -Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia. -Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Comprobar el recuento sanguíneo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE. -Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas. Asociaciones a tener en cuenta: -Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo

debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. -Ciclosporina y tacrolimus: la nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta. -Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia. -Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo") -Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). -Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronooconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno. -Glucósidos cardíacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos. -Mifepristona: Debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 - 12 días posteriores a la administración de la mifepristona. -Quinolonas antibacterianas: Datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones.

Embarazo y lactancia ENANTYUM está contraindicado (véase 4.3) durante el embarazo y la lactancia. Embarazo: La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastroquists después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha producido un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal. Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el período organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno trometamol no mostraron toxicidad reproductiva. No se deberá administrar dexketoprofeno trometamol durante el primer y segundo trimestre de embarazo a menos que sea absolutamente necesario. La dosis y la duración del tratamiento con dexketoprofeno trometamol deberán ser tan bajas como sea posible si se administra a mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o segundo trimestre de embarazo. Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden provocar: -en el feto: toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar) -disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios. -en la madre y en el recién nacido, al final del embarazo: -una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas. -una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto. Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria** ENANTYUM puede producir efectos reducidos o moderados sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, debido a la posibilidad aparición de vértigo o somnolencia. **Reacciones adversas** Las reacciones adversas notificadas como al menos posiblemente relacionadas con dexketoprofeno trometamol en los ensayos clínicos, así como los efectos adversos comunicados tras la comercialización de ENANTYUM se tabulan a continuación, clasificados por órganos y sistemas y ordenados según frecuencia: reacciones frecuentes (1-10%), poco frecuentes (0,1 - 1%) y raras (0,01 - 0,1%). Otras reacciones que se han observado como muy raras o casos aislados (<0,01%), en ensayos clínicos o tras la comercialización de otras formas farmacéuticas de dexketoprofeno también se incluyen. **Trastornos de la sangre y sistema linfático.** Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Neutropenia, trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico.** Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Reacción anafiláctica, incluyendo shock anafilático. **Trastornos del metabolismo y nutrición:** Raras (0,01-0,1%): Anorexia. **Trastornos psiquiátricos:** Poco frecuentes (0,1 - 1%): Alteraciones del sueño, ansiedad. **Trastornos del sistema nervioso.** Poco frecuentes (0,1 - 1%): Cefalea, mareo. Raras (0,01-0,1%): Parestesia, Síncopa. **Trastornos oculares.** Muy raras o casos aislados (<0,01%): Visión borrosa. **Trastornos del oído y laberinto:** Poco frecuentes (0,1-1%): Vértigo. **Muy raras/Casos aislados (<0,01%):** Tinnitus. **Trastornos cardíacos:** Poco frecuentes (0,1-1%): Palpitaciones; Muy raras/Casos aislados (<0,01%): taquicardia. **Trastornos vasculares:** Poco frecuentes (0,1-1%): Sofocos; Raras (0,01-0,1%): Hipertensión; Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Hipotensión. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Raras (0,01-0,1%): Bradipnea; Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Broncoespasmo, disnea. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes (1-10%): Náuseas y/o vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia. Poco frecuentes (0,1-1%): Gastritis, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia. Raras (0,01-0,1%): Úlcera péptica, hemorragia o perforación (ver sección 4.4). Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Pancreatitis. **Trastornos hepatobiliares.** Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Daño hepatocelular. **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:** Poco frecuentes (0,1-1%): rash; Raras (0,01-0,1%): Urticaria, acné, sudoración incrementada; Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Síndrome de Steven Johnson, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), enema angioneurótico, enema facial, reacciones de fotosensibilidad, prurito. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Raras (0,01-0,1%): dolor lumbar. **Trastornos reiales y urinarias:** Raras (0,01-0,1%): Poliuria. **Muy raras/Casos aislados (<0,01%):** Nefritis o síndrome nefrótico. **Trastornos del aparato reproductivo y de la mama:** Raras (0,01-0,1%): Alteraciones menstruales, alteraciones prostáticas. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Poco frecuentes (0,1-1%): Fatiga, dolor astenia, escalofríos, malestar general. Raras (0,01-0,1%): Enema periférico. **Exploraciones complementarias.** Raras (0,01-0,1%): Analítica hepática anormal. Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en ancianos (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Tras la administración, se han comunicado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco. Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus; ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Como todos los AINE las siguientes reacciones adversas podrían presentarse: meningitis séptica, la cual predominantemente podría ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemias aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular). Reacciones ampollasas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrosis Epidérmica Tóxica (muy raras). **Sobredosificación** En caso de sobredosis o ingestión accidental, debe procederse inmediatamente a la instauración de tratamiento sintomático en base a la condición clínica del paciente. Si un adulto o un niño hubiesen ingerido más de 5 mg/kg de dexketoprofeno, debería administrarse carbón activado en la primera hora posterior a la ingesta. El dexketoprofeno trometamol es dializable. **DATOS FARMACEÚTICOS Incompatibilidades** No aplicable. **Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 30°C; conservar los blísteres en el envase original para preservarlos de la luz. **Instrucciones de uso y manipulación** ENANTYUM granulado: Disolver el total del contenido de un sobre en un vaso de agua; agitar para ayudar a disolver. La solución obtenida debe ser tomada inmediatamente tras su reconstitución. **PRESENTACIÓN Y PVP** ENANTYUM 25 mg: envase con 20 comprimidos, PVP/IVA: 6,68 Euros; envase con 500 comprimidos, PVP/IVA: 131,59 Euros. ENANTYUM 12,5 mg: envase con 20 comprimidos, PVP/IVA: 4,46 Euros; envase con 40 comprimidos, PVP/IVA: 8,02 Euros; envase con 500 comprimidos, PVP/IVA: 81,86 Euros. ENANTYUM 25 mg: envase con 20 sobres, PVP/IVA: 6,68 Euros; envase con 500 sobres, PVP/IVA: 117,14 Euros. **Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación normal. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN LABORATORIOS MENARINI, S.A.** Alfonso XII, 587 08918-Badalona (Barcelona) España **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Diciembre 2008



BIBLIOGRAFÍA:

1. Ezcurdia M, Cortejo FJ, Lanzo R, Ugalde FJ, Herruzo A, Artigas R, Fernandez F, Torres F, Mauleon D. Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin. Pharmacol.* 1998; 38: 65S-73S.
2. Zapata A, Sala J, Vallés J, Ballarín M. Bioavailability of dexketoprofen trometamol granules for oral solution: a new formulation for the treatment of acute pain. 5th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC), September 13-16, 2006, Istanbul, Turkey. *Eur J Pain.* 2006;10(Suppl.19):649(S170).
3. Barbanj MJ, Arbós RM, Rico S. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(11):1625-40.